

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Juli 2004 (29.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/063171 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 239/80**,
243/02, 471/04, 285/36, 249/08, 403/12, 417/12, 405/12,
A61K 31/505, 31/55, 31/435, 31/54

SCHINDLER, Marcus [DE/DE]; Kapellenweg 3, 88400
Biberach (DE). **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Boni-
faz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000087

(74) **Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2004 (09.01.2004)

(81) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 00 973.6 14. Januar 2003 (14.01.2003) DE

(71) **Anmelder** (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNA-
TIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim/Rhein (DE).

(84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (*nur für US*): **BAUER, Eckhart**
[DE/DE]; Nickeleshalde 11, 88400 Biberach (DE). **GER-
LACH, Kai** [DE/DE]; Sammlungsgasse 2, 89073 Ulm
(DE). **HURNAUS, Rudolf** [DE/DE]; Silcherstr. 19, 88400
Biberach (DE). **MUELLER, Stephan Georg** [DE/DE];
Mälzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). **RUDOLF,
Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE).

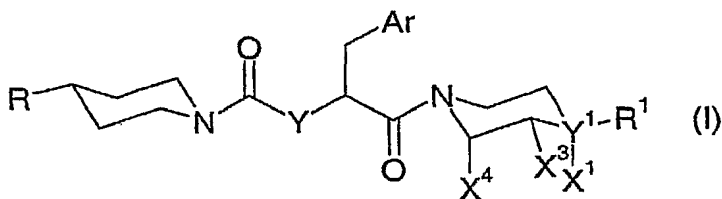
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** N- (1-BENZYL-2-OXO-2- (1-PIPERAZINYL) ETHYL) -1-PIPERIDINCARBOXAMID-DERIVATIVES AND RE-
LATED COMPOUNDS USE AS CGRP-ANTAGONISTS FOR TREATING A HEADACHE

(54) **Bezeichnung:** N- (1-BENZYL-2-OXO-2- (1-PIPERAZINYL) ETHYL) -1-PIPERIDINCARBOXAMID-DERIVATE UND
VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS CGRP-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON KOPFSCHMERZEN



(57) **Abstract:** The invention relates to carboxylic acids and esters of a general formula (I), wherein Ar, R, R¹, X¹, X³, X⁴, Y and Y¹ have a definition given in a claim 1. Said invention also relates to tautomers, the enantiomers, mixtures and salts thereof, in particular to physiologically compatible salts containing organic or inorganic acids or bases, drugs containing said compounds using them as CGRT

antagonists for treating a headache and to method for the production and use thereof for producing and cleaning antibodies and as labelled compounds for RIA and ELISA biological dosages and, finally as auxiliary diagnostics or analytics for neurotransmitters.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäuren und Ester der allgemeinen Formel (I), in der Ar, R, R¹, X¹, X³, X⁴, Y und Y¹ wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung als CGRP-Antagonisten zur Behandlung von Kopfschmerzen und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung zur Erzeugung und Reinigung von Antikörpern und als markierte Verbindungen in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische oder analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

WO 2004/063171 A1

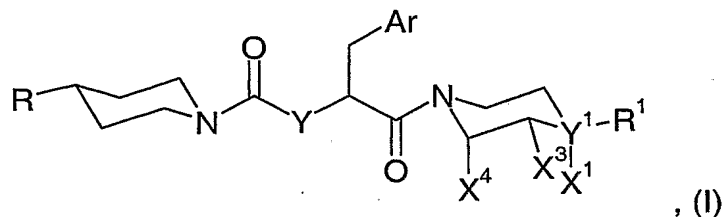


— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

N-(1-BENZYL-2-OXO-2-(1-PIPERAZINYL)ETHYL)-1-PIPERIDINCARBOXAMID-DERIVATE UND VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS CGRP-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON KOPFSCHMERZEN

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Carbonsäuren und deren Ester der allgemeinen Formel



- 10 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze; insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

- 15 In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

R einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza-, Triaza- oder *S,S*-Dioxidothiadiaza-Heterocyclus,

- 20 wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft und

durch eine jeweils von zwei Stickstoffatomen flankierte Carbonylgruppe oder Sulfonylgruppe charakterisiert sind,

- 25 an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch je eine Alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl- oder 1,3-Thiazolyl-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- 30 und wobei die Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein

kann,

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl-, oder 1,3-Thiazolyl-Gruppen sowie benzo-, pyrido- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyano-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonyl-Gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Ar eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Tetrahydro-1-naphthyl-, Tetrahydro-2-naphthyl-, 1*H*-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1*H*-indol-3-yl-, 1-Formyl-1*H*-indol-3-yl-, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl-, 1*H*-Indazol-3-yl-, 1-Methyl-1*H*-indazol-3-yl-, Benzo[b]furyl-, 2,3-Dihydrobenzo[b]furyl-, Benzo[b]thienyl, Pyridinyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, C₃₋₈-Cycloalkylgruppen, Phenylalkylgruppen, Alkenyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylamino-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyano-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Y die Methylen- oder die -NH-Gruppe,

Y¹ das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X^1 das freie Elektronenpaar, wenn Y^1 das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y^1 das Kohlenstoffatom ist, ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

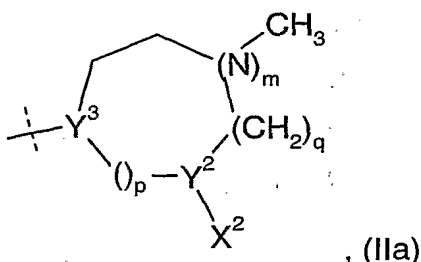
- 5 X^3 und X^4 jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer, jedoch auch höchstens einer der Reste X^1 , X^2 , X^3 oder X^4 eine gegebenenfalls veresterte Carbonsäurefunktion enthält,

10

und

R^1 einen Rest der allgemeinen Formel



15

in der

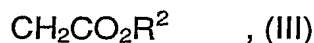
Y^2 das Kohlenstoff- oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

20

Y^3 , das von Y^1 stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder Stickstoffatom,

X^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel

25



in der

R^2 das Wasserstoffatom oder einen C_{1-5} -Alkylrest darstellt,

30

oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

5 m die Zahlen 0 oder 1,

p die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

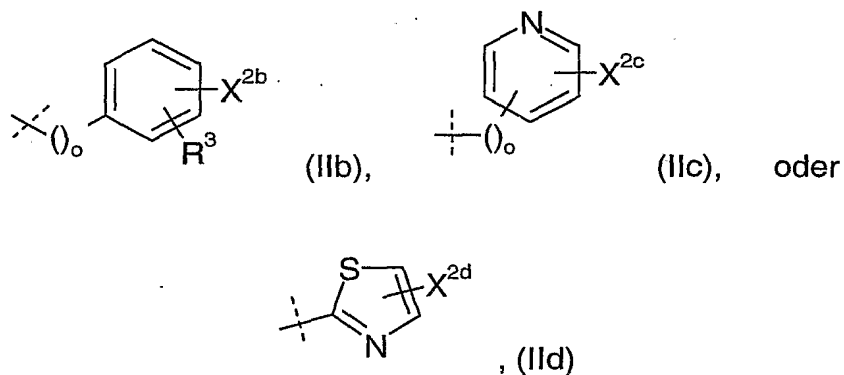
q die Zahlen 0, 1 oder 2,

10

wobei die Summe von m, p und q die Werte 1, 2 oder 3 annehmen kann,

bedeuten,

15 oder einen der Reste (IIb), (IIc) oder (IIId)



20

worin

X^{2b} , X^{2c} und X^{2d} jeweils das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

25

o die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R^3 das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, Acetyl-

oder Cyanogruppe darstellen,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten und geradkettig oder verzweigt sein können.

Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel I nur ein Chiralitätselement besitzen. Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel I vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza-, Triaza- oder *S,S*-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft und

durch eine jeweils von zwei Stickstoffatomen flankierte Carbonylgruppe oder Sulfonylgruppe charakterisiert sind,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl- oder 1,3-Thiazolylgruppe substituiert sein können,

und wobei die Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

5 wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl-, oder 1,3-Thiazolylgruppen sowie benzo-, pyrido- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Amino-, Cyano- oder Acetylamino-

10 Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Ar eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl oder 2,3-Dihydrobenzo[b]fur-5-yl-Gruppe,

15 wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Acetyl- oder Cyanogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

20 Y die Methylen- oder die NH-Gruppe,

Y¹ das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

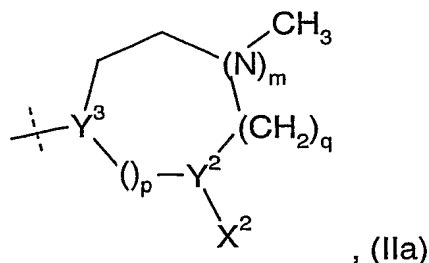
25 X¹ ein freies Elektronenpaar, wenn Y¹ das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y¹ das Kohlenstoffatom ist, das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

X³ und X⁴ jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen

30 aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer, jedoch auch höchstens einer der Reste X¹, X², X³ oder X⁴ eine gegebenenfalls veresterte Carbonsäurefunktion enthält, und

R¹ einen Rest der allgemeinen Formel

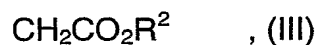


5 in der

Y² das Kohlenstoffatom oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

10 Y³, das von Y¹ stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X² eine Gruppe der allgemeinen Formel



15

in der

R² das Wasserstoffatom oder einen C₁₋₅-Alkylrest darstellt,

20 oder, sofern Y² das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

m die Zahlen 0 oder 1,

25

p die Zahlen 0, 1 oder 2 und

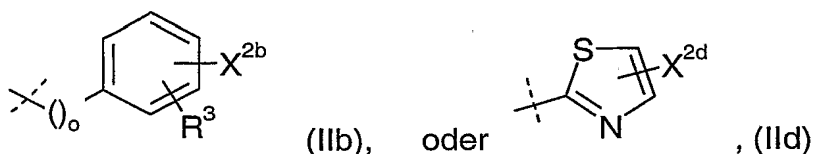
q die Zahlen 0, 1 oder 2,

30 wobei die Summe von m, p und q die Werte 1 oder 2 annehmen kann,

bedeuten,

oder einen der Reste

5



worin

- 10 X^{2b} und X^{2d} jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

o die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

- 15 R^3 das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe darstellen,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können,

20

bedeuten,

- 25 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- 30 R einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza-, Triaza- oder *S,S*-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft und

5 durch eine jeweils von zwei Stickstoffatomen flankierte Carbonylgruppe oder Sulfonylgruppe charakterisiert sind,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können,

10 und wobei die Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

15 wobei die in R enthaltenen Phenylgruppen sowie benzo-, pyrido- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

20 Ar eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl oder 2,3-Dihydrobenzo[b]fur-5-yl-Gruppe,

25 wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy- oder Aminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Y die Methylen- oder -NH-Gruppe,

30

Y¹ das Kohlenstoff- oder Stickstoffatom,

X¹ ein freies Elektronenpaar, wenn Y¹ das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y¹ das Kohlenstoffatom ist, das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol

oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

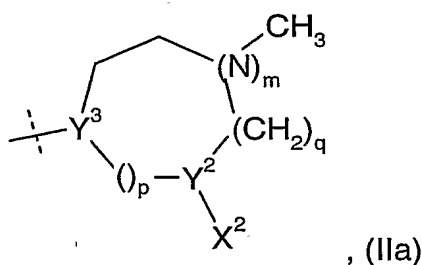
X^3 und X^4 jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

5

mit der Maßgabe, dass mindestens einer, jedoch auch höchstens einer der Reste X^1 , X^2 , X^3 oder X^4 eine gegebenenfalls veresterte Carbonsäurefunktion enthält, und

R^1 einen Rest der allgemeinen Formel

10



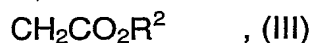
in der

15 Y^2 das Kohlenstoff- oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

Y^3 , das von Y^1 stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel

20



in der

25 R^2 das Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten C_{1-4} -Alkylrest darstellt,

oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

30

m die Zahlen 0 oder 1,

p die Zahlen 0, 1 oder 2 und

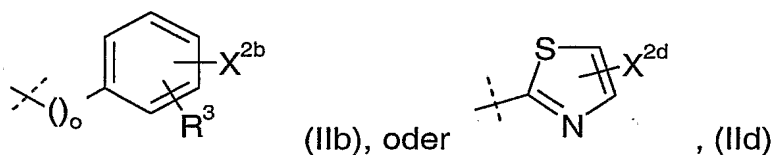
5 q die Zahlen 0, 1 oder 2,

wobei die Summe von m, p und q die Werte 1 oder 2 annehmen kann,

bedeuten,

10

oder einen der Reste



15 worin

X^{2b} und X^{2d} jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

20 o die Zahlen 0, 1 oder 2 und

R^3 das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe

25 darstellen,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und geradkettig oder verzweigt sein
30 können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) sind diejenigen, in denen

5

R die 3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3*H*)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 1,3-Dihydro-2(2*H*)-oxoimidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl-, 2-Oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl- oder 3,4-Dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl-Gruppe,

10

Ar die 3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl-, 4-Amino-3,5-dibromphenyl-, 4-Brom-3,5-dimethylphenyl-, 3,5-Dichlor-4-methylphenyl-, 3,4-Dibromphenyl-, 3-Brom-4,5-dimethylphenyl-, 3,5-Dibrom-4-methylphenyl-, 3-Chlor-4-methylphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 1-Naphthyl-, 3,5-Dibrom-4-fluorphenyl-, 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl-, 3,4,5-Trimethylphenyl-, 3-(Trifluormethyl)-phenyl-, 3,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl-, 4-Amino-3,5-dichlorphenyl-, 2,4-Bis-(trifluormethyl)-phenyl-, 3,4,5-Tribromphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 3,4-Dichlorphenyl-, 4-Brom-3,5-dichlorphenyl-, 2-Naphthyl-, 2,3-Dihydrobenzo[*b*]fur-5-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl- oder 2,3-Dichlorphenylgruppe,

15

Y die Methylen- oder die -NH-Gruppe,

Y¹ das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

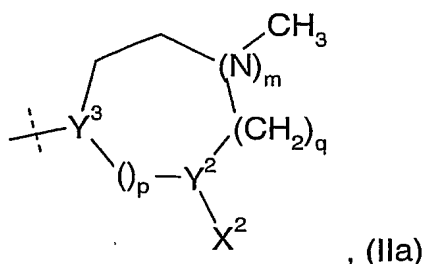
20

X¹ ein freies Elektronenpaar, wenn Y¹ das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y¹ das Kohlenstoffatom ist, das Wasserstoffatom, die Carbonsäure- oder die Methoxycarbonylgruppe und

R¹ einen Rest der allgemeinen Formel

25

30

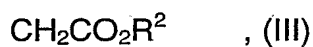


in der

- 5 Y^2 das Kohlenstoffatom oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

Y^3 , das von Y^1 stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

- 10 X^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel



in der

15

R^2 das Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten C_{1-4} -Alkylrest darstellt,

- oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die
20 gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

m die Zahlen 0 oder 1,

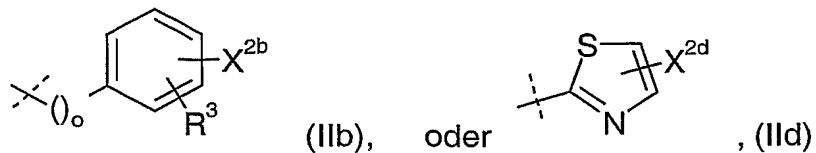
p und q jeweils die Zahlen 0, 1 oder 2,

25

wobei die Summe von m, p und q die Werte 1 oder 2 annehmen kann,

bedeuten,

- 30 oder einen der Reste



worin

5

X^{2b} das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

X^{2d} das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol veresterte
10 Carbonsäuregruppe,

o die Zahlen 0, 1 oder 2 und

R^3 das Wasserstoffatom oder die Trifluormethylgruppe darstellen,

15

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und geradkettig oder verzweigt sein können,

20

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende genannt:

25

(1) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

(2) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

30

- (3) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure-1,1-dimethylethylester,
- 5 (4) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure
- (5) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester,
- 10 (6) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,
- (7) *endo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäureethylester,
- 15 (8) *endo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäure,
- (9) *exo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäureethylester,
- 20 (10) *exo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäure,
- 25 (11) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäureethylester,
- (12) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester,
- 30 (13) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,

- (14) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-*D*-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäureethylester,
- 5
- (15) 4-{1-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-3,5-dimethyl-*D,L*-phenylalanyl]-4-piperidiny}-1-piperazinessigsäureethylester,
- 10
- (16) 4-{1-[3,5-Dichlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-4-methyl-*D,L*-phenylalanyl]-4-piperidiny}-1-piperazinessigsäureethylester,
- 15
- (17) 4-{1-[3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-*D,L*-phenylalanyl]-4-piperidiny}-1-piperazinessigsäureethylester,
- 20
- (18) 4-{1-[3-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-4,5-dimethyl-*D,L*-phenylalanyl]-4-piperidiny}-1-piperazinessigsäureethylester,
- 25
- (19) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-4-methyl-*D,L*-phenylalanyl]-4-piperidiny}-1-piperazinessigsäureethylester,
- 30
- (20) 4-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-4-methyl-*D,L*-phenylalanyl]-4-piperidiny}-1-piperazinessigsäureethylester,
- (21) 4-{4-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-3,5-dimethyl-*D,L*-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäureethylester,
- (22) 4-{1-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-3,5-dimethyl-*D,L*-phenylalanyl]-4-piperidiny}-1-piperazinessigsäure,

- (23) 4-{1-[3,5-Dichlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- 5 (24) 4-{1-[3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- (25) 4-{1-[3-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- 10 (26) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- (27) 4-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- 15 (28) 4-{4-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure,
- 20 (29) 4-{1-[3,4-Difluor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-1,1-dimethylethylester,
- (30) 1'-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester,
- 25 (31) 4-{1-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,
- 30 (32) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,
- (33) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-

1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidiny]-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(34) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidiny]-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(35) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidiny]-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(36) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidiny]-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(37) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidiny]-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(38) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidiny]-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

(39) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidiny]-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(40) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidiny]-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(41) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-(*R*)-[1,4']bipiperidiny-2-carbonsäuremethylester,

(42) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-(*R*)-[1,4']bipiperidiny-2-carbonsäuremethylester,

- (43) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester,
- 5 (44) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester,
- (45) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-(*R*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,
- 10 (46) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-(*R*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,
- (47) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,
- 15 (48) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,
- (49) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäuremethylester,
- 20 (50) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäuremethylester,
- 25 (51) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäure,
- (52) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäure,
- 30 (53) 1'-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,

- (54) 4-{1-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-
D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- (55) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
5 carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-benzoesäureethylester,
- (56) 3-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-benzoesäureethylester,
- 10 (57) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-benzoesäuremethylester,
- (58) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinylmethyl}-benzoesäureethylester,
- 15 (59) 4-{2-[1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperi-
diny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl]-ethyl}-benzoesäureethylester,
- (60) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
20 carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-benzoesäuremethylester,
- (61) 3-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-benzoesäuremethylester,
- 25 (62) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-
3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäureethyl-
ester,
- (63) 3-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-
30 3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäureethyl-
ester,
- (64) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-
3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure-

methylester,

(65) 4-{2-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-ethyl}-benzoessäuremethylester,

(66) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-benzoessäuremethylester,

(67) 3-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoessäuremethylester,

(68) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-benzoessäure,

(69) 3-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-benzoessäure,

(70) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-benzoessäure,

(71) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinylmethyl}-benzoessäure,

(72) 4-{2-[1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl]-ethyl}-benzoessäure,

(73) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-benzoessäure,

(74) 3-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-benzoessäure,

- (75) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäure,
- 5 (76) 3-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäure,
- (77) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure,
- 10 (78) 4-{2-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-ethyl}-benzoesäure,
- 15 (79) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-benzoesäure,
- (80) 3-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure,
- 20 (81) 4-{1-[3-(1-Naphthyl)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-alanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethyl-ester,
- 25 (82) 4-{1-[3-(1-Naphthyl)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-alanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- (83) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäuremethylester,
- 30 (84) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäuremethylester,

- (85) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl}-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäure,
- (86) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl}-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäure,
- (87) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl}-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäuremethylester,
- (88) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl}-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäuremethylester,
- (89) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl}-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäure,
- (90) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl}-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäure,
- (91) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl}-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure,
- (92) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl}-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure,
- (93) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl}-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-1,1-dimethylethylester,
- (94) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl}-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-1,1-dimethylethylester,

(95) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

5

(96) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

10

(97) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(98) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

15

(99) (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

20

(100) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-fluorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

25

(101) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(1-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

30

(102) (*R,S*)-4-{1-[2-[[3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(103) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4,5-trimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazin-

essigsäure,

(104) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3-Brom-4,5-dimethylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazin-essigsäure,

(105) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazin-essigsäure,

(106) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(107) (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazin-essigsäure,

(108) (*R,S*)-4-{1-[2-[[2,4-Bis-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazin-essigsäure,

(109) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazin-essigsäure,

(110) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4,5-tribromphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazin-essigsäure,

(111) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(112) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-Dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazo-

lin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure,

(113) (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazin-
5 essigsäure,

(114) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(2-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure,

10 (115) (*R,S*)-4-{1-[2-[(2,3-Dihydrobenzo[b]fur-5-yl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazin-essigsäure,

(116) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-
15 2-[(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure,

(117) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperi-
20 diny]-1-piperazinessigsäure,

(118) (*R,S*)-4-{1-[2-[(2,3-Dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure,

25 (119) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure-ethylester,

(120) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure,
30

(121) (*R,S*)-4-{4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-1-piperaziny]-1-piperidinessigsäure,

- (122) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,
- 5 (123) 1-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,
- 10 (124) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,
- 15 (125) 1-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,
- (126) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,
- 20 (127) 1-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,
- 25 (128) 4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonensäureethylester,
- 30 (129) 4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonensäureethylester,
- (130) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbon-

säureethylester,

(131) 4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(132) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäureethylester,

(133) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäureethylester,

(134) 4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(135) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäure,

(136) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäure,

(137) 4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,

(138) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäureethylester,

- (139) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäure,
- 5 (140) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäureethylester,
- 10 (141) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäureethylester,
- 15 (142) 4-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,
- 20 (143) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäure,
- (144) 4-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,
- 25 (145) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäure,
- 30 (146) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäure,
- (147) 4-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-

2-piperazincarbonsäureethylester,

(148) 4-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidiny)-

5 3-piperazincarbonsäureethylester,

(149) 4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,

10

(150) 4-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny}-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

15

(151) 1-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

20

(152) 1-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

25

(153) 1-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

30

(154) 1-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

(155) 1-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,

- (156) 1-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-4-methyl-
2-piperazincarbonsäure,
- 5 (157) 1-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-di-
methyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-4-methyl-
2-piperazincarbonsäure,
- (158) 1-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
10 chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-4-methyl-
2-piperazincarbonsäure,
- (159) 1-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-4-methyl-
15 2-piperazincarbonsäure,
- (160) 1-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-
3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-4-methyl-2-piperazin-
carbonsäure,
20
- (161) 4-{1-[3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
carbonyl]-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-1-methyl-2-piperazincarbonsäure-
ethylester,
- 25 (162) 4-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl]-1-methyl-
2-piperazincarbonsäure,
- (163) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
30 carbonyl]-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester,
- (164) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
carbonyl]-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,

(165) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidiny]-1-methyl-2-piperazin-carbonsäureethylester,

5 (166) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidiny]-4-methyl-2-piperazin-carbonsäureethylester

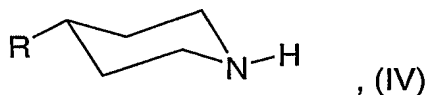
und deren Salze.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt. Die folgenden Verfahren haben sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besonders bewährt:

15 Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der Y die NH-Gruppe bedeutet und weder X¹ noch X³ noch X⁴ noch R¹ eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind:

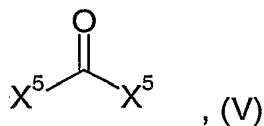
20 Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel



in der

25

R wie vorstehend definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



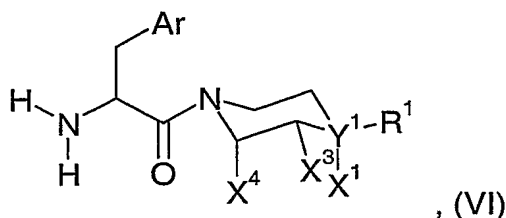
in der

30

X⁵ eine nukleofuge Gruppe, bevorzugt die 1*H*-Imidazol-1-yl-, 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-,

Trichlormethoxy- oder die 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxygruppe, bedeutet,

und mit primären Aminen der allgemeinen Formel



in der

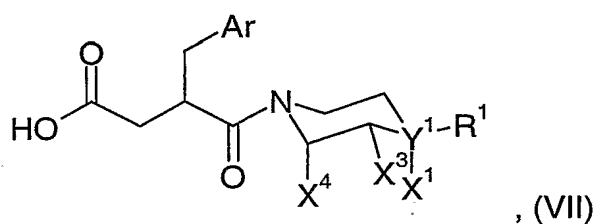
weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im
 10 übrigen alle Reste wie oben definiert sind.

Die im Prinzip zweistufigen Reaktionen werden in der Regel als Eintopfverfahren durchgeführt, und zwar bevorzugt in der Weise, dass man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten (IV) oder (VI) mit äquimolaren Mengen des Kohlen-
 15 säurederivats der allgemeinen Formel (V) in einem geeigneten Lösemittel bei tieferer Temperatur zur Reaktion bringt, anschließend wenigstens äquimolare Mengen der anderen Komponente (IV) oder (VI) zugibt und die Umsetzung bei höherer Temperatur beendet. Die Umsetzungen mit Bis-(trichlormethyl)-carbonat werden bevorzugt in Gegenwart von wenigstens 2 Äquivalenten (bezogen auf Bis-(tri-
 20 chlormethyl)-carbonat) einer tertiären Base, beispielsweise von Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, Pyridin, 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, durchgeführt. Als Lösemittel, die wasserfrei sein sollten, kommen beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-
 25 imidazolidinon oder Acetonitril in Betracht, bei Verwendung von Bis-(trichlormethyl)-carbonat als Carbonylkomponekte werden wasserfreie Chlorkohlenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, bevorzugt. Die Reaktionstemperaturen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen -30 und +25°C, bevorzugt -5 und +10°C, für die zweite Reaktionsstufe zwischen +15°C und der
 30 Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels, bevorzugt zwischen +20°C und

+70°C (Siehe auch: H. A. Staab und W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53 - 93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer und R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, 1937 - 1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara und H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569 - 4572 (1983)).

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der Y die CH₂-Gruppe bedeutet und weder X¹ noch X³ noch X⁴ noch R¹ eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie oben definiert sind:

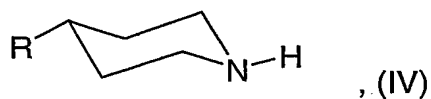
Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

weder X¹ noch X³ noch X⁴ noch R¹ eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie oben definiert sind,

mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



in der

R die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt.

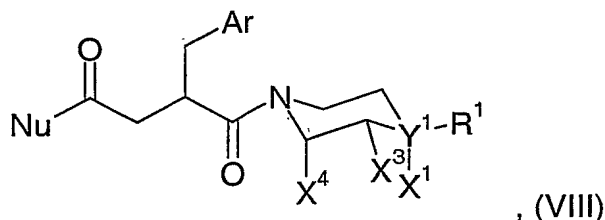
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen

Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluoroborat (TBTU) oder
5 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOOBt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungs-
10 reagenzes in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

15 Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das
20 "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (VII) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird.
25 Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20 und +25°C, bevorzugt 0 und +25°C.

30 c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der Y die CH₂-Gruppe bedeutet und weder X¹ noch X³ noch X⁴ noch R¹ eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie oben definiert sind:

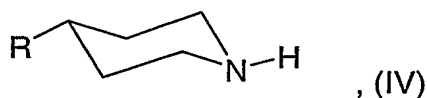
Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 5 weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie oben definiert sind, und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C_{1-10} -Alkylsulfonyloxygruppe, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1*H*-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyran-yl- oder Pyridin-yl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1*H*)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyl-oxy-, 1*H*-Benzo-triazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



in der

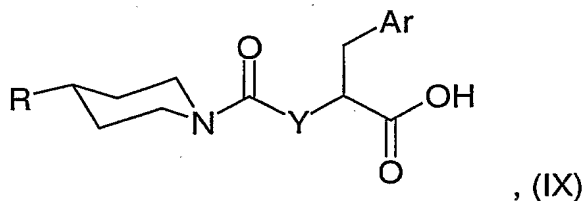
- 25 R wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C,

bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkali-hydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkali-hydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie oben definiert sind:

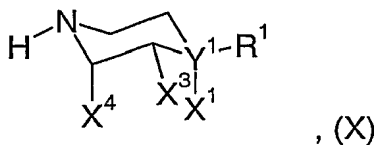
Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

Ar, R und Y wie oben definiert sind,

mit einem cyclischen, sekundären Amin der allgemeinen Formel



in der

weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, die Reste im übrigen wie eingangs definiert sind.

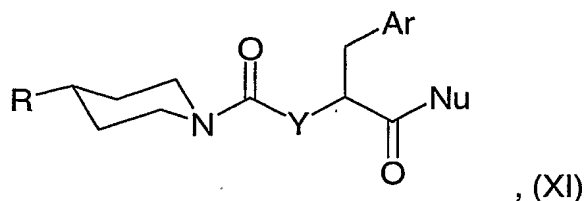
- 5 Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N*-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluoroborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOOBt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenzes in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.
- 10
15
20

- Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (IX) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen der allgemeinen Formel (X) erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20 und +25°C, bevorzugt 0 und +25°C.
- 25
30

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie oben definiert sind:

5

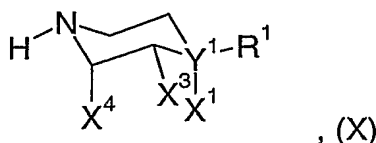
Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der

Ar, R und Y wie oben definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C_{1-10} -Alkylsulfonyloxygruppe, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1*H*-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyran- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1*H*)-Oxypyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyloxy-, 1*H*-Benzotriazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

25 mit einem cyclischen, sekundären Amin der allgemeinen Formel



in der

weder X^1 noch X^3 noch X^4 noch R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, die Reste im übrigen wie eingangs definiert sind.

5

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und $+120^{\circ}\text{C}$, bevorzugt -10°C und $+30^{\circ}\text{C}$, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur
10 Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin,
15 *N*-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktions-
20 gemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X^1 , X^3 , X^4 oder R^1 eine freie Carbonsäurefunktion enthalten, im übrigen alle Reste wie eingangs definiert sind:

25

Hydrolyse von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Carbonsäureestern, bei denen entweder X^1 oder X^3 oder X^4 oder R^1 eine Carbonsäureesterfunktion enthalten und alle übrigen Reste wie eingangs definiert sind. Die Hydrolyse kann unter saurer oder alkalischer Katalyse unter dem Fachmann geläufigen Be-
30 dingungen durchgeführt werden. Die sauer katalysierte Hydrolyse erfolgt in Gegenwart starker organischer oder anorganischer Säuren, beispielsweise Methansulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, bevorzugt in Gegenwart von mit Wasser mischbaren Solventien, beispielsweise Methanol, Ethanol oder 1,4-Dioxan, und bei Temperaturen zwischen

0°C und der Siedetemperatur des Hydrolysegemisches. Vorteilhaft ist es, die unter die allgemeine Formel (I) fallenden Carbonsäureester, gegebenenfalls auch in Gegenwart mit Wasser mischbarer Cosolvenzien, alkalisch zu verseifen. Zur Durchführung wird, bezogen auf den jeweiligen Carbonsäureester, wenigstens 1 Äquivalent einer anorganischen Base, beispielsweise wässrige Lithiumhydroxid-Lösung, Natron-, Kali- oder Barytlauge, eingesetzt. Geeignete Temperaturen liegen zwischen 0°C und 50°C, wobei Zimmertemperatur bevorzugt wird. Aus dem zunächst erhaltenen Salz lässt sich durch Ansäuern in bekannter Weise die gesuchte Säure freisetzen.

Die erfindungsgemäßen neuen Carbonsäuren und Carbonsäureester der allgemeinen Formel (I) enthalten ein oder mehrere Chiralitätszentren. Sind beispielsweise zwei Chiralitätszentren vorhanden, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfasst die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

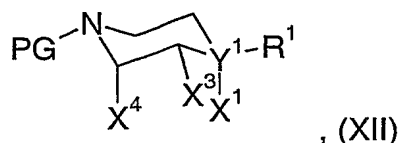
Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze

unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel I fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (IV) erhält man, soweit sie nicht literaturbekannt oder gar käuflich sind, entsprechend den in WO 98/11128 und DE 199 52 146 angegebenen Verfahren. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (V) sind käuflich. Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) lassen sich nach dem Peptidchemiker geläufigen Methoden aus geschützten Phenylalaninen und Aminen der allgemeinen Formel (X) herstellen. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (VII) erhält man beispielsweise durch Umsetzung von cyclischen, sekundären Aminen der allgemeinen Formel (X) mit 2-(Alkoxycarbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren und anschließende hydrolytische Abspaltung der Alkylgruppe. Die erforderlichen 2-(Alkoxycarbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren können in Analogie zu literaturbekannten Methoden (Saul G. Cohen und Aleksander Milovanovic, J. Am. Chem. Soc. 90, 3495-3502 [1968]; Hiroyuki Kawano, Youichi Ishii, Takao Ikariya, Masahiko Saburi, Sadao Yoshikawa, Yasuzo Uchida und Hidenori Kumobayashi, Tetrahedron Letters 28, 1905-8 [1987]) hergestellt werden. Carbonsäuren der allgemeinen Formel IX sind in WO 98/11128 beschrieben worden oder können nach den dort angegebenen Verfahren aus allgemein zugänglichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden. Die cyclischen, sekundären Amine der allgemeinen Formel (X) lassen sich aus Verbindungen der allgemeinen Formel



worin PG eine abspaltbare Schutzgruppe darstellt, synthetisieren, beispielsweise durch Hydrogenolyse einer Phenylmethylgruppe. Die Vorprodukte zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) sind aus käuflichen oder nach gängigen Verfahren leicht erhältlichen Ausgangsmaterialien zugänglich. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln VIII und XI schließlich können nach bekannten Vorbildern aus den entsprechenden Carbonsäuren (VII) bzw. (IX) bereitete werden.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die neuen Verbindungen der Formel (I), falls sie Carbonsäurefunktion enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze überführen. Als Basen kommen hierfür beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren physiologisch verträglichen Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonisti-

sche Eigenschaften auf.

Zum Nachweis der Affinität von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenter Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO₃ 16.2, MgSO₄ 0.8, NaHPO₄ 1.0, CaCl₂ 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und 10 Minuten lang bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40, angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin) rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden 180 Minuten lang bei Raumtemperatur mit 50 pM ¹²⁵I-Iodotyrosyl-Calcitonine-Gen-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gamma counters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 µM humanem CGRP-alpha während der

Inkubation definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computer-gestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen in dem beschriebenen Test IC_{50} -Werte ≤ 10000 nM.

B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

10

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 μ l Inkubationspuffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C 15 Minuten lang vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 μ l) als Agonist in steigenden Konzentrationen (10^{-11} bis 10^{-6} M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

15

20

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20 μ l 1M HCl und Zentrifugation (2000 x g, 4°C, 15 Minuten lang) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff ein-gefroren und bei -20°C gelagert.

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham) bestimmt und die pA_2 -Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen in dem beschriebenen in-vitro-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10^{-11} bis 10^{-5} M.

30

Auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren bzw. Basen somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin

beeinflussen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch die folgenden Erkrankungen positiv: „complex regional pain syndrome“, nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), kardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis. Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet. Darüber hinaus zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie z.B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinica, β -Blockern, α -Agonisten und α -Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT_{1D}-Agonisten oder anderen Antimigränemitteln, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren

geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen einarbeiten.

- 5 Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise Meloxicam, Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Lidocain, 10 Diltiazem oder Sumatriptan und andere 5-HT_{1D}-Agonisten wie z.B. Naratriptan, Zolmitriptan, Avitriptan, Rizatriptan und Eletriptan in Betracht. Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

- 15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch direkte Markierung mit ¹²⁵I oder ¹³¹I oder durch 20 Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

25

Vorbemerkungen:

Die Verbindungen wurden teils nach klassischen Syntheseverfahren, teils unter Verwendung von Methoden der Kombinatorischen Chemie hergestellt.

- 30 Als Syntheseautomat diente das Gerät ASW2000 der Firma Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Schweiz.

Für alle nach klassischen Methoden hergestellten Verbindungen IR-, ¹H-NMR und in der Regel auch Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R_f-

Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist. Zur Chromatographie wurden die folgenden Fließmittel bzw. Fließmittelgemische verwendet:

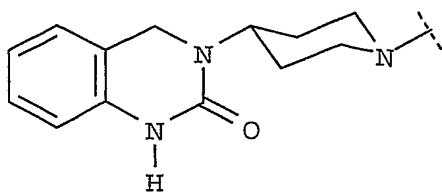
- FM A = Essigsäureethylester/Methanol 100/5 v/v
- FM B = Essigsäureethylester/Methanol 9/1 v/v
- 10 FM C = Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 80/20/1 v/v/v
- FM D = Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 70/15/15/2 v/v/v/v
- FM E = Essigsäureethylester/Eisessig 99/1 v/v
- FM F = Essigsäureethylester/Methanol/Eisessig 90/10/1 v/v/v
- FM G = Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/9/1 v/v/v
- 15 FM H = Petrolether/Essigsäureethylester 4/6 v/v
- FM I = Dichlormethan/Methanol/Eisessig 90/10/2.5 v/v/v
- FM K = Dichlormethan/Isopropanol 9/1 v/v
- FM M = Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 75/25/5 v/v/v
- FM N = Dichlormethan/Essigsäureethylester 1/1 v/v
- 20 FM O = Dichlormethan/Methanol 9/1 v/v
- FM P = Dichlormethan/Essigsäureethylester/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 60/16/5/5/0.6 v/v/v/v/v
- FM Q = Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 80/20/2 v/v/v
- FM R = Dichlormethan/Methanol/Eisessig 80/20/1 v/v/v
- 25 FM S = Dichlormethan/Methanol 9/1 v/v (Alox-DC-Platten [E. Merck, Darmstadt])
- FM T = Dichlormethan/Methanol/Eisessig 70/30/3 v/v/v
- FM U = Essigsäureethylester/Petrolether 2/1 v/v
- FM V = Essigsäureethylester/Petrolether 1/4 v/v
- FM W = Essigsäureethylester/Petrolether 3/7 v/v
- 30 FM X = Petrolether/Essigsäureethylester/Eisessig 8/2/0.5 v/v/v
- FM Y = Essigsäureethylester/Petrolether 1/9 v/v
- FM Z = Toluol/Petrolether/Essigsäureethylester 5/5/2 v/v/v
- FM AA = Essigsäureethylester/Petrolether/Triethylamin 5/5/0.1 v/v/v
- FM BB = Dichlormethan/Methanol 3/1 v/v (Alox-DC-Platten [E. Merck, Darmstadt])

- FM DD = Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 70/30/3 v/v/v
FM EE = Dichlormethan/Ethanol 9/1 v/v
FM FF = Dichlormethan/Ethanol 50/1 v/v
FM GG = Dichlormethan/Ethanol 40/1 v/v
5 FM HH = Dichlormethan/Methanol 5/1 v/v
FM II = Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1 v/v/v
FM KK = Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 60/40/4 v/v/v
FM LL = Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 50/50/5 v/v/v
FM MM = Essigsäureethylester/Cyclohexan 1/1 v/v
10 FM NN = Essigsäureethylester/Cyclohexan 2/8 v/v
FM OO = Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 70/30/3 v/v/v

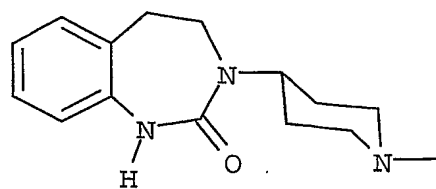
In der Versuchsbeschreibung werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

- Fp.: Schmelzpunkt
15 (Z): (Zersetzung)
DIEA: *N,N*-Diisopropylethylamin
Boc: (1,1-Dimethylethoxy)carbonyl
TBTU: 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat
HOBt: 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
20 CDT: 1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)
PyBroP: Bromo-tris-pyrrolidino-phosphoniumhexafluorophosphat
HATU: *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
THF: Tetrahydrofuran
25 DMF: Dimethylformamid
EE: Essigsäureethylester
PE: Petrolether
LM: Lösemittel
ZT: Zimmertemperatur
30 Lfd. Nr.: Laufende Nummer

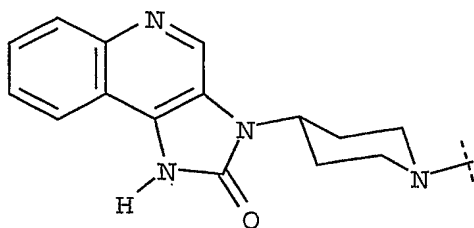
Die Bedeutung der in den Beispielen verwendeten, aus Buchstaben und Zahlen zusammengesetzten Symbole ergibt sich aus der folgenden Übersicht:



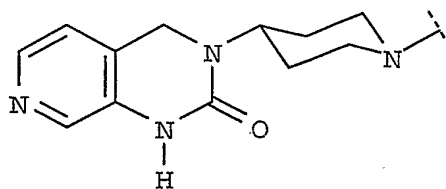
N1



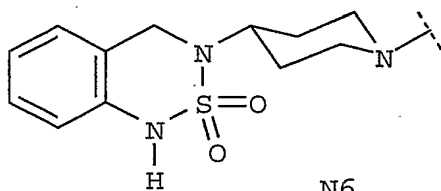
N2



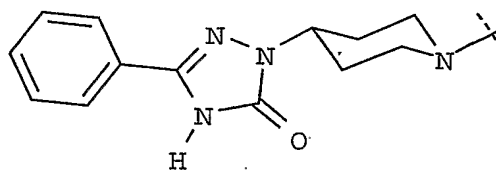
N4



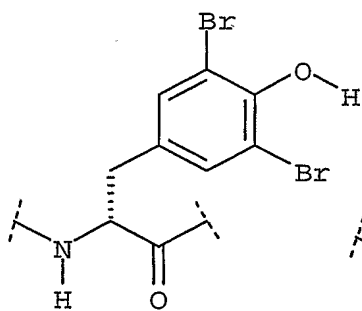
N5



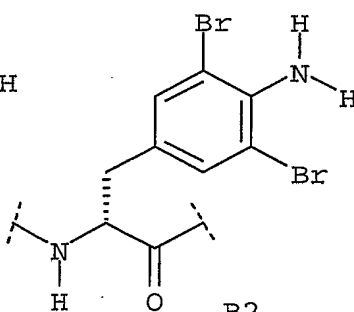
N6



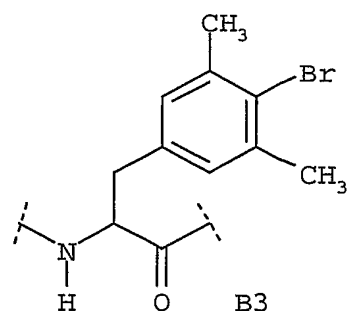
N7



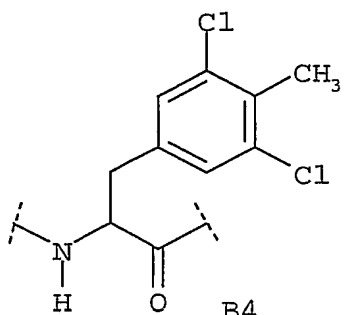
B1



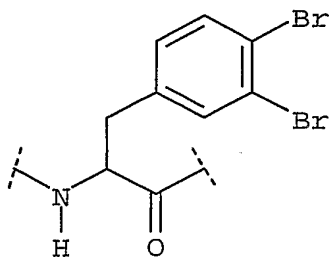
B2



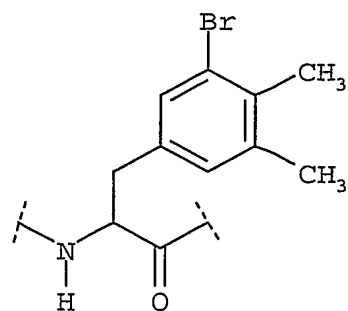
B3



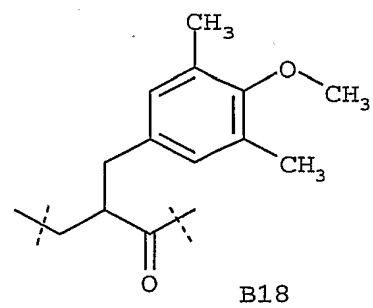
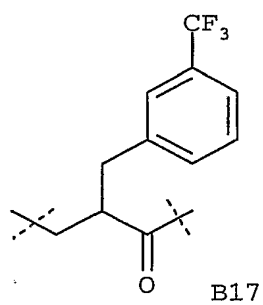
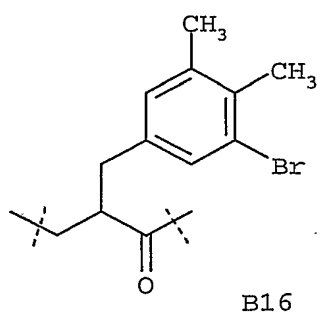
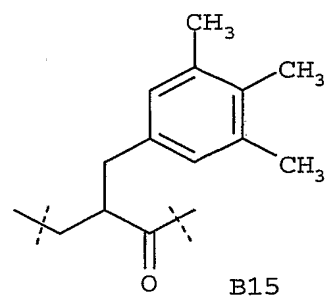
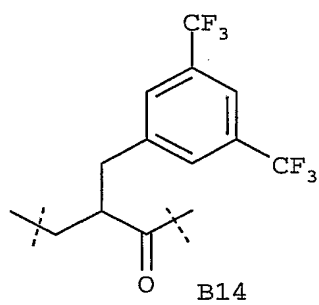
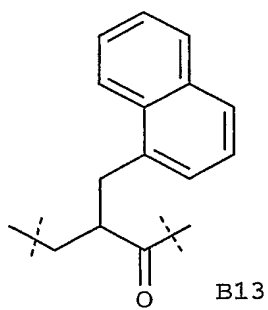
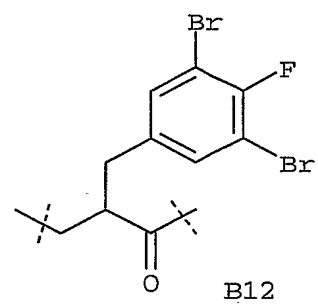
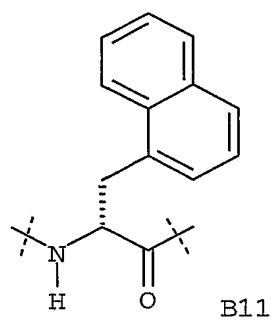
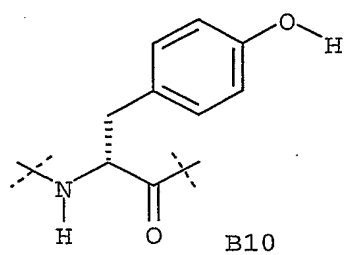
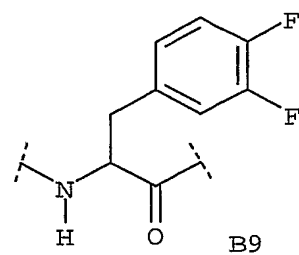
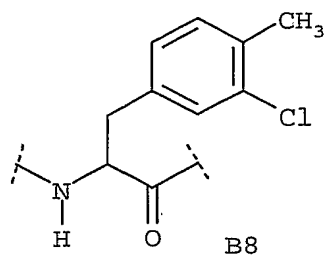
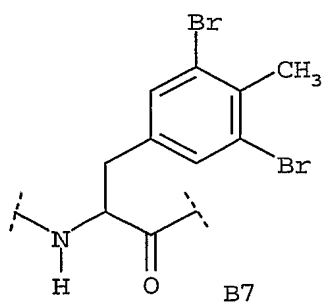
B4

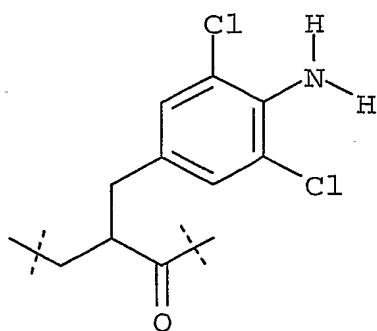


B5

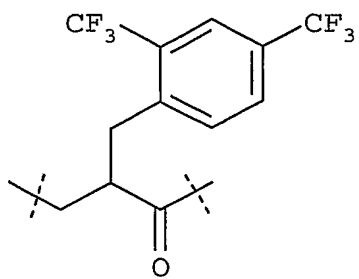


B6

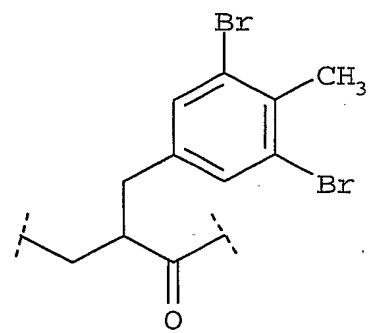




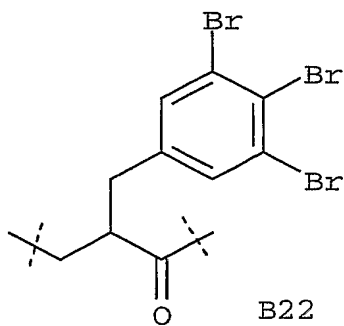
B19



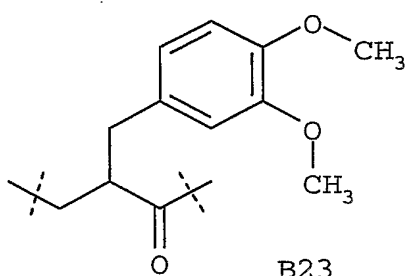
B20



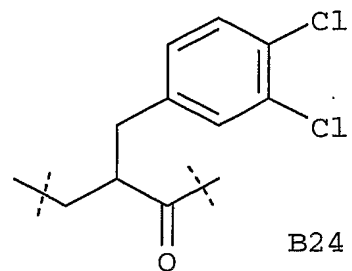
B21



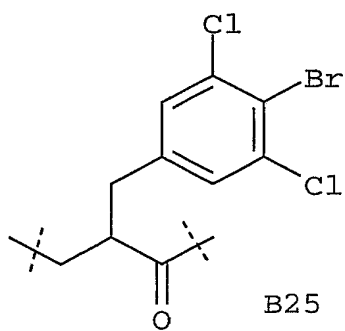
B22



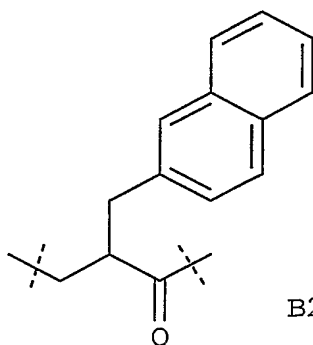
B23



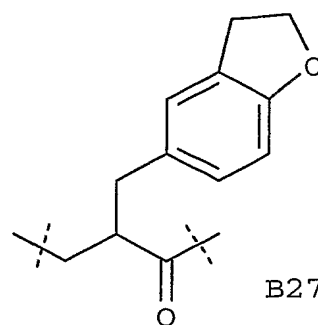
B24



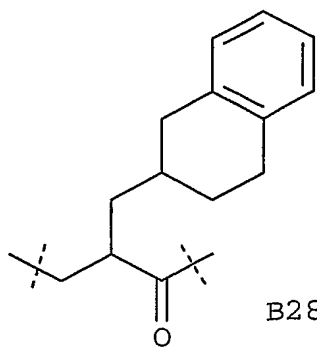
B25



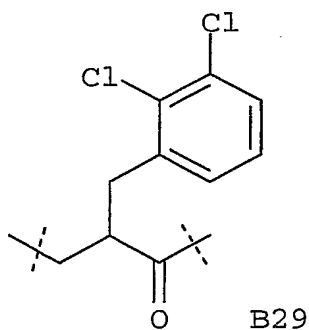
B26



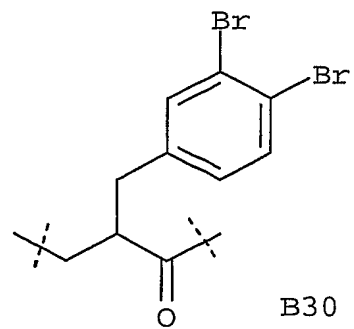
B27



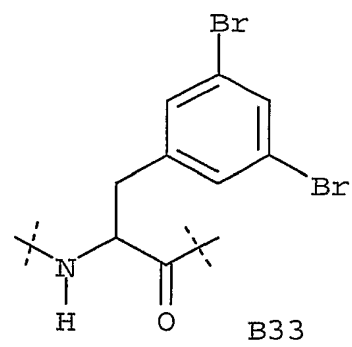
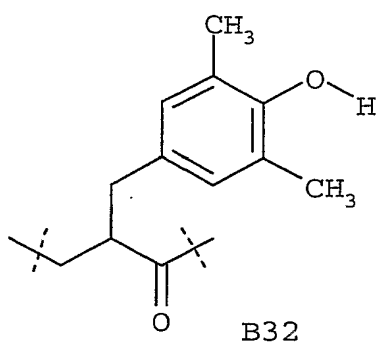
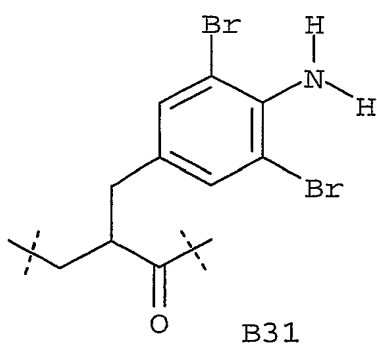
B28

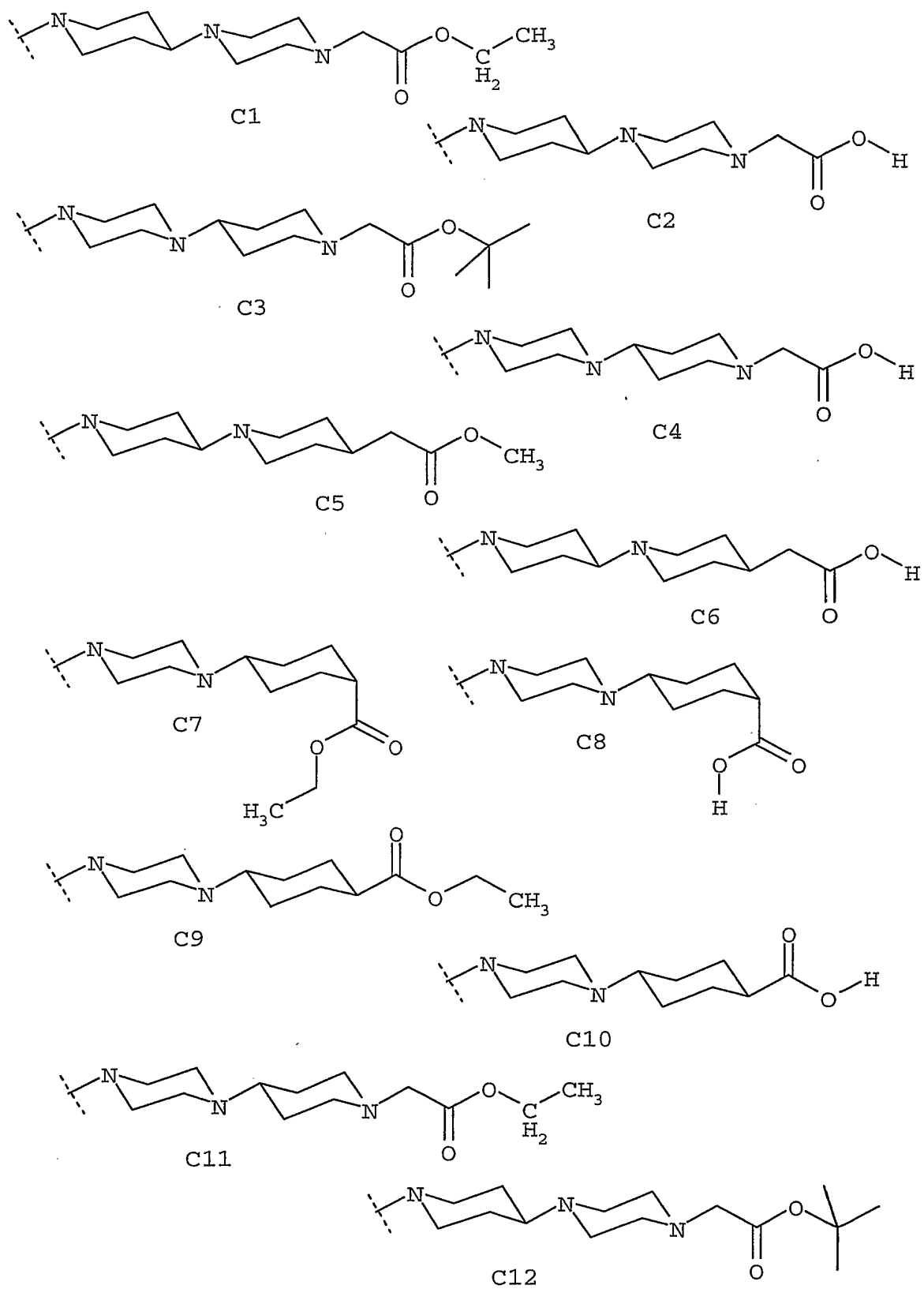


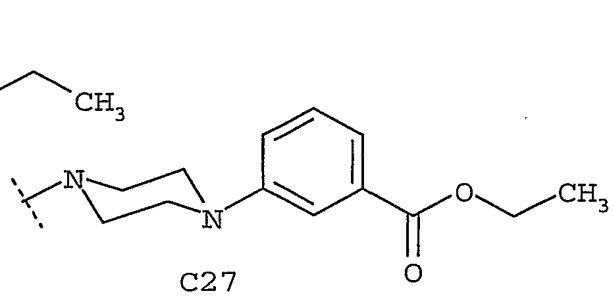
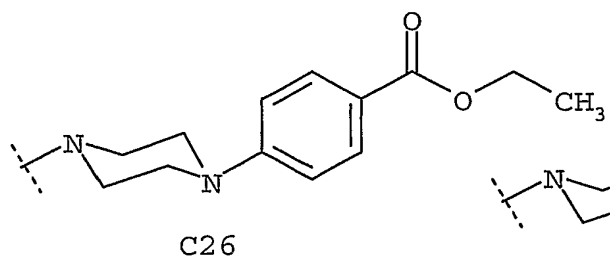
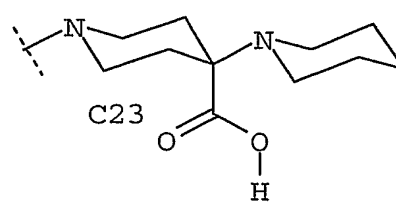
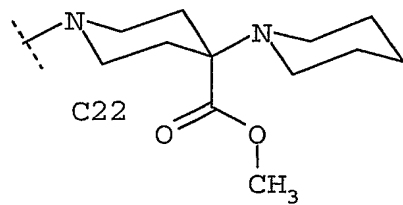
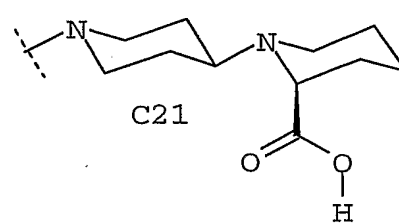
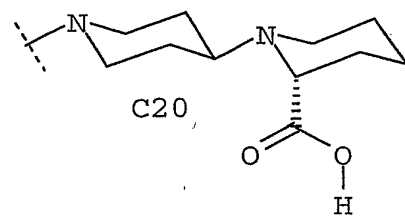
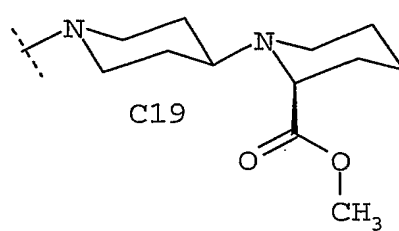
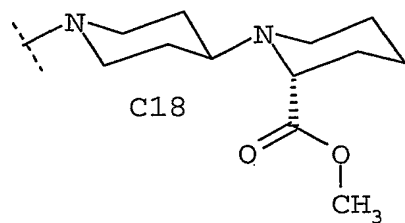
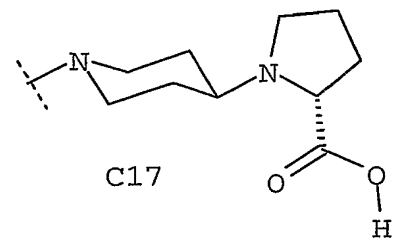
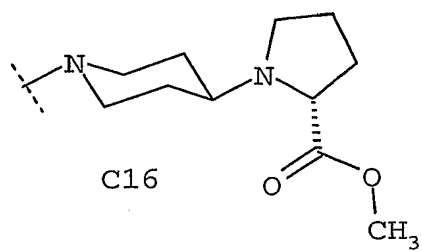
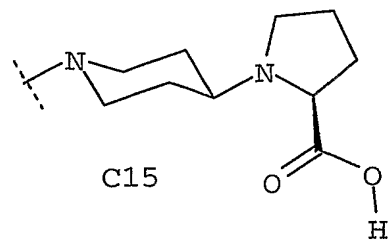
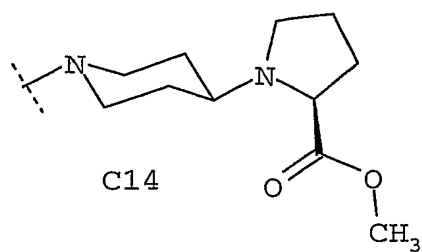
B29

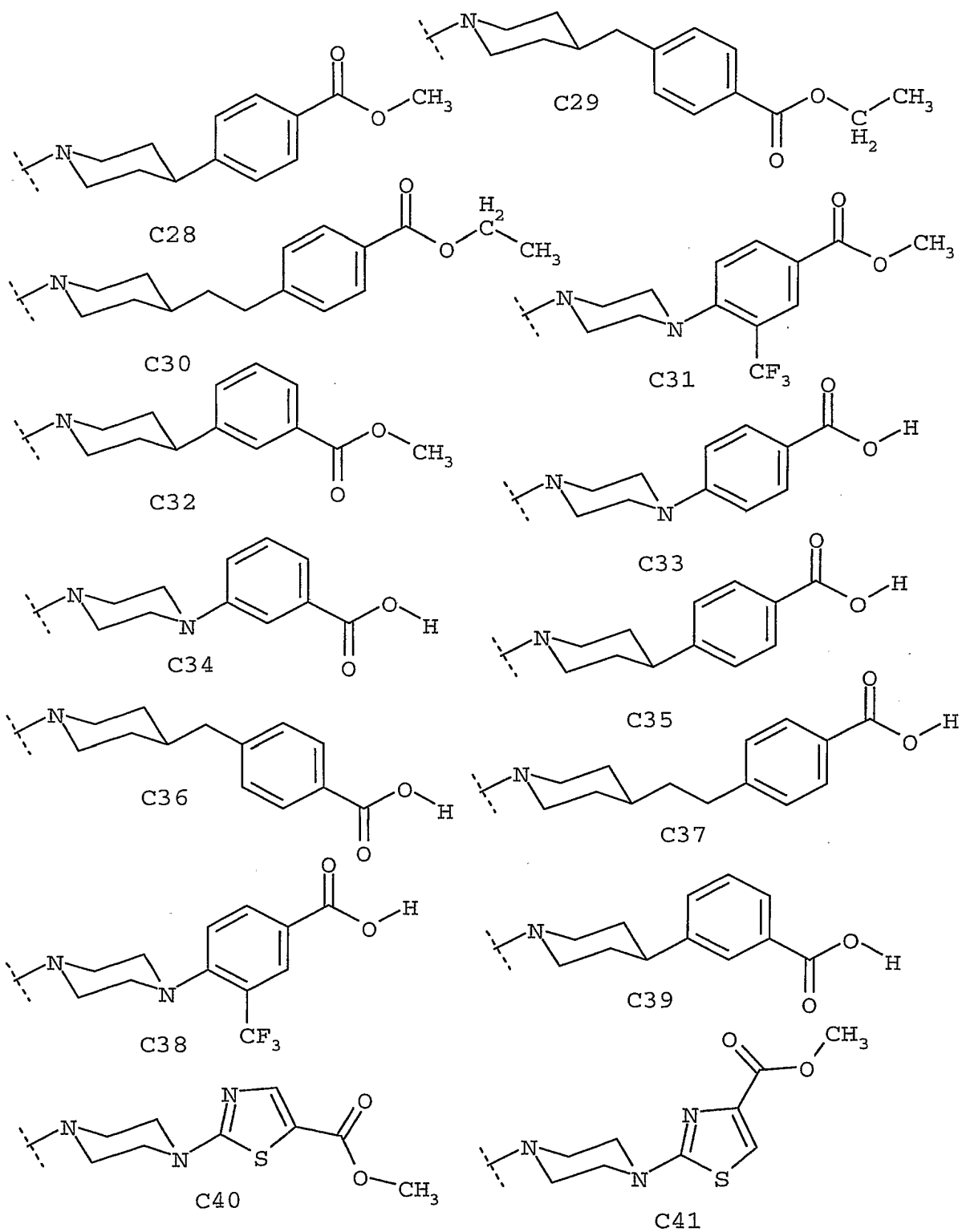


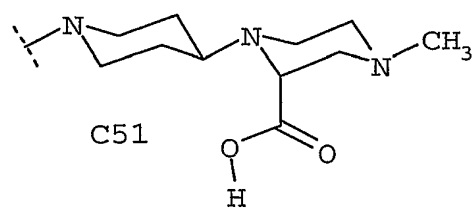
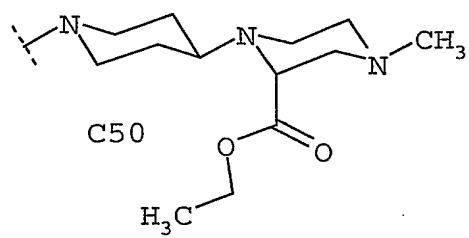
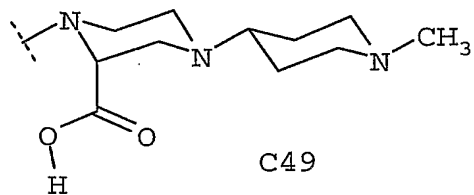
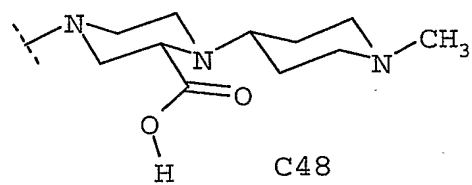
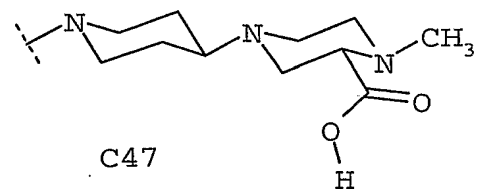
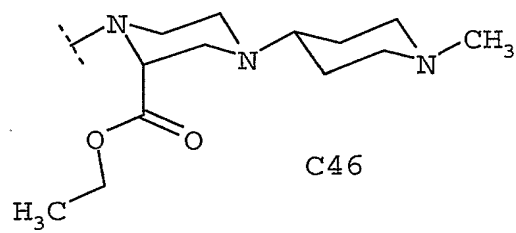
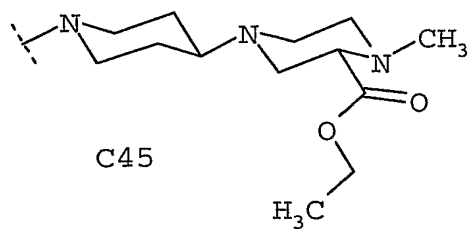
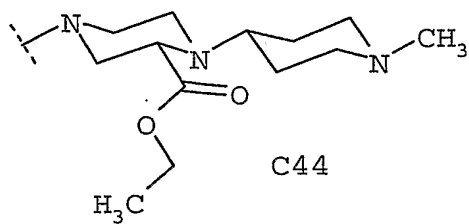
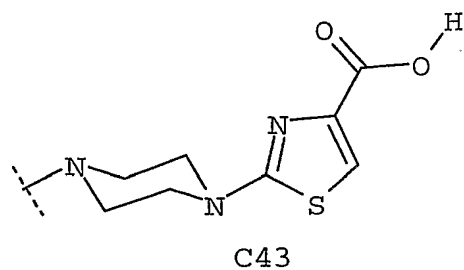
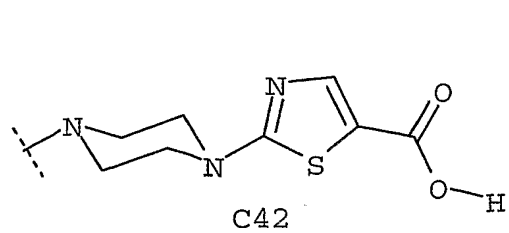
B30











A. Herstellung von Zwischenverbindungen

Beispiel A1

- 5 (R,S)-3,4-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-phenylalanin

10 Zu der Lösung von 20.0 g (0.033 mol) (R,S)-3,4-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-phenylalaninethylester in 500 ml Ethanol wurden 150 ml 1M Natronlauge gegeben und die Mischung anschließend 3.5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 1M Salzsäure sauer gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, gründlich mit Wasser gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 70°C getrocknet. Man erhielt 10.0 g (52% der

15 Theorie) der gesuchten farblosen, kristallinen Substanz vom R_f 0.62 (FM M).

IR (KBr): 1705, 1645 cm⁻¹ (C=O)

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C hergestellt:

20

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
N1	B6	OH	aus N1-CO-B6-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	96			ESI: (M-H) ⁻ = 527/529 (Br)	1630, 1701 (C=O)	173-175
N1	B7	OH	aus N1-CO-B7-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	62	D	0.19		1705 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B10	OH	aus N1-CO-B10-OMe mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	79			ESI: (M+Na) ⁺ = 481		farblose Kristalle
N1	B11	OH	aus N1-CO-B11-OMe mit aq. 1M LiOH, dann aq. Zitronensäure	61			ESI: (M+H) ⁺ = 439		farblose Kristalle

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
N1	B3	OH	aus N1-CO-B3-OEt mit aq. 1M LiOH, dann aq. Zitronensäure	95					farblose Kristalle
N1	B4	OH	aus N1-CO-B4-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	96	B	0.12	ESI: (M-H) ⁻ = 503/505/507 (Cl ₂)		farblose Kristalle
N1	B12	OH	aus N1-CO-B12[α-CO ₂ Et]-OEt mit aq. 40proz. NaOH, dann aq. 5M HCl	100	G	0.11	ESI: (M-H) ⁻ = 594/596/598 (Br ₂)		farblose Kristalle
N1	B15	OH	aus N1-CO-B15[α-CO ₂ Et]-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	46	F	0.60	ESI: (M-H) ⁻ = 462; (M+H) ⁺ = 464	1647 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B16	OH	aus N1-CO-B16[α-CO ₂ Et]-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	100	F	0.49	ESI: (M-H) ⁻ = 526	1645 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B19	OH	aus N1-CO-B19[α-CO ₂ Et]-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	50					farblose Kristalle
N1	B20	OH	aus N1-CO-B20[α-CO ₂ Et]-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	55	D	0.23	M ⁺ = 557; ESI: (M-H) ⁻ = 556		farblose Kristalle
N1	B22	OH	aus N1-CO-B22[α-CO ₂ Et]-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	91	D	0.25	ESI: (M-H) ⁻ = 654/656/658/660 (Br ₃)	1641 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B25	OH	aus N1-CO-B25[α-CO ₂ Et]-OEt mit aq. 1M KOH, dann aq. 1M HCl	62	F	0.4	kein M ⁺ , Zerfall mit Struktur vereinbar	1726, 1705, 1641 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B27	OH	aus N1-CO-B27[α-CO ₂ Et]-OEt mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	87	F	0.55			farblose Kristalle

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
N1	B29	OH	aus N1-CO-B29[α-CO ₂ Et]-OEt mit KOH, dann aq. 10M HCl	100	D	0.46	kein M ⁺ , Zerfall mit Struktur vereinbar	1640 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B21	OH	aus N1-CO-B21[α-CO ₂ Et]-OEt mit 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	71	D	0.16	kein M ⁺ , Zerfall mit Struktur vereinbar	1724, 1643 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B8	OH	aus N1-CO-B8-OEt mit 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	90	Q	0.23		1730, 1665 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B30	OH	aus N1-CO-B30[α-CO ₂ Et]-OEt mit 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	100	F	0.45	ESI: (M-H) ⁻ = 576/578/580 (Br ₂)		farblose Kristalle
N1	B23	OH	aus N1-CO-B23-OMe mit 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	96					
N1	B24	OH	aus N1-CO-B24[α-CO ₂ Et]-OEt mit 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	98	F	0.29			farblose Kristalle
N6	B21	OH	aus N6-CO-B21[α-CO ₂ Et]-OEt mit 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	89			ESI: (M-H) ⁻ = 626/628/630 (Br ₂)		farblose Kristalle
N2	B2	OH	aus N2-CO-B2-OMe mit 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	96	M	0.49	ESI: (M-H) ⁻ = 606/608/610 (Br ₂)	1724, 1660 (C=O)	farblose Kristalle

Beispiel A2

5 3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-*D,L*-phenylalaninethylester

Zu einer eisgekühlten Suspension von 18.0 g (0.051 Mol) (*R,S*)- 3,4-Dibrom-phenylalaninethylester in 300 ml THF gab man 9.7 g (0.056 Mol) CDT. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 Stunde bei 0 °C und 1 Stunde bei Raumtemperatur

- gerührt und dann mit 11.9 g (0.051 Mol) 3-(4-Piperidiny)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on versetzt. Das Gemisch wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand mit 300 ml wäßriger
- 5 Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 30 Minuten gerührt. Die wäßrige Lösung wurde abdekantiert, der Rückstand mit 150 ml Ethanol versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der entstandene weiße Feststoff abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und bei 50°C getrocknet. Man erhielt 20.0 g (64% der Theorie) des Produktes mit einem R_f Wert von 0.68 (FM D)
- 10 IR (KBr): 1734, 1680, 1662 (C=O) cm^{-1}

Analog wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C hergestellt:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [$^{\circ}\text{C}$]
N1	B6	OEt	aus N1-H, CDT und H-B6-OEt in THF	90	B	0.67	$M^+ = 557$	1732, 1662 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B7	OEt	aus N1-H, CDT und H-B7-OEt in THF	100	D	0.45			farblose Kristalle
N1	B11	OMe	aus N1-H, CDT, H-B11-OMe * HCl und DIEA in THF	97			ESI: $(M-H)^- = 471$		
N1	B10	OMe	aus N1-H, CDT, H-B10-OMe * HCl und DIEA in THF	63	G	0.55	ESI: $(M+H)^+ = 453$		
N1	B3	OEt	aus N1-H, CDT, H-B3-OEt * HCl und NEt_3 in THF/DMF 2/1 v/v	92				1739, 1682, 1664 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B4	OEt	aus N1-H, CDT und H-B4-OEt in THF	73	B	0.50	ESI: $(M+H)^+ = 533$	3402 (NH); 1741, 1680, 1662 (C=O)	200-202

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
N1	B8	OEt	aus N1-H, CDT und H-B8-OEt in THF	72			M ⁺ = 498/500 (Cl)	1736, 1664 (C=O)	farblose Kristalle
N2	B2	OMe	aus N2-H, CDT und H-B2-OMe*HCl und DIEA in THF	96	D	0.76	ESI: (M-H) ⁻ = 620 / 622 / 624 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 644 / 646 / 648 (Br ₂)	1728, 1664 (C=O)	farblose Kristalle

Beispiel A3

2-[(3,5-Dibrom-4-fluor-phenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-
1-piperidiny]-2-(ethoxycarbonyl)-4-oxobutansäureethylester

Die Mischung aus 4.39 g (0.019 Mol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidiny)-2(1*H*)-chinazolinon, 9.25 g (0.019 Mol) β,β-Bis-(ethoxycarbonyl)-3,5-dibrom-4-fluor-benzenbutansäure, 6.08 g (0.019 Mol) TBTU, 6.9 ml (0.05 Mol) Triethylamin, 200 ml THF und 70 ml DMF wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Die Lösemittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan und 10%-iger wäßriger Zitronensäure-Lösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösemittels wurde der Rückstand mit tert-Butylmethylether versetzt und die ausgefallene, feste Substanz abgesaugt. Man erhielt 11.0 g (83% der Theorie) des gewünschten Produktes mit Fp = 167-170°.

IR (KBr): 1734, 1662 (C=O) cm⁻¹

ESI-MS: (M+H)⁺ 696/698/700 (Br₂)

Analog wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
N1	B15[α-CO ₂ Et]	OEt	aus N1-H, HO ₂ C- B15[α-CO ₂ Et]- OEt, TBTU, HOBt und NEt ₃ in THF/DMF 220/70 v/v	89	AcOEt	0.7		1734, 1666 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B16[α-CO ₂ Et]	OEt	aus N1-H, HO ₂ C- B16[α-CO ₂ Et]- OEt, TBTU und NEt ₃ in THF/DMF 150/50 v/v	72	AcOEt	0.33	ESI: (M+H) ⁺ = 628/630 (Br)	1739, 1653 (C=O)	189-191
N1	B20[α-CO ₂ Et]	OEt	aus N1-H, HO ₂ C- B20[α-CO ₂ Et]- OEt, TBTU, HOBt und DIEA in THF/H ₂ O 10/1 v/v	100	D	0.73	M ⁺ = 657	1736, 1668, 1649 (C=O)	farblores, viskoses Öl
N1	B22[α-CO ₂ Et]	OEt	aus N1-H, HO ₂ C- B22[α-CO ₂ Et]- OEt, TBTU, HOBt und DIEA in THF/H ₂ O 10/1 v/v	88	D	0.78		1734, 1668 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B25[α-CO ₂ Et]	OEt	aus N1-H, HO ₂ C- B25[α-CO ₂ Et]- OEt, TBTU, HOBt und DIEA in THF/H ₂ O 10/1 v/v	83	AcOEt	0.55	M ⁺ = 667/669/671/ 673 (BrCl ₂)	1728, 1664, 1645 (C=O)	farblores, viskoses Öl

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
N1	B27[α-CO ₂ Et]	OEt	aus N1-H, HO ₂ C-B27[α-CO ₂ Et]-OEt, TBTU und NEt ₃ in THF/DMF 250/10 v/v	88	AcOEt	0.56		1732, 1668 (C=O)	farblose Kristalle
N1	B29[α-CO ₂ Et]	OEt	aus N1-H, HO ₂ C-B29[α-CO ₂ Et]-OEt, TBTU, HOBt und DIEA in THF/H ₂ O 10/1 v/v	87	D	0.79		1753, 1728, 1660 (C=O)	
N1	B21[α-CO ₂ Et]	OEt	aus N1-H, HO ₂ C-B21[α-CO ₂ Et]-OEt, TBTU, HOBt und DIEA in THF/H ₂ O 10/1 v/v	75	D	0.74			farblose Kristalle
N1	B30[α-CO ₂ Et]	OEt	aus N1-H, HO ₂ C-B30[α-CO ₂ Et]-OEt, TBTU, HOBt und DIEA in THF/H ₂ O 10/1 v/v	93	F	0.90	ESI: (M+H) ⁺ = 678/680/682 (Br ₂)		farblose Kristalle
N1	B23	OMe	aus N1-H, HO ₂ C-B23-OMe, TBTU, HOBt und NEt ₃ in THF	100					
N1	B24[α-CO ₂ Et]	OEt	aus N1-H, HO ₂ C-B24[α-CO ₂ Et]-OEt, TBTU, HOBt und DIEA in THF/H ₂ O 10/1 v/v	95	D	0.82			farblose Kristalle

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
N6	B21[α-CO ₂ Et]	OEt	aus N6-H, HO ₂ C-B21[α-CO ₂ Et]-OEt, TBTU, HOBT und NEt ₃ in THF/DMF 5/1 v/v	86	AcOEt	0.9	M ⁺ = 727/729/731 (Br ₂)	1734 (C=O)	farbloses viskoses Öl

Beispiel A4(R,S)-3,4-Dibrom-phenylalaninethylester

5

Die Mischung aus 37.40 g (0.140 Mol) *N*-(Diphenylmethyl)-glycinethylester, 55.0 g (0.167 Mol) (3,4-Dibromphenyl)-methylbromid, 6.40 g (0.020 Mol) Tetrabutylammoniumbromid, 57.80 g (0.35 Mol) Kaliumcarbonat Sesquihydrat und 1000 ml Acetonitril wurde 15 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der Feststoff wurde abfiltriert, die Mutterlauge im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 400 ml Diethylether aufgenommen und nach Zugabe von 200 ml halbkonzentrierter Salzsäure 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige noch zweimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen, dann unter äußerer Kühlung mit Eis mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Essigsäureethylesterauszüge wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Man erhielt das Produkt als hellbraunes Öl. Ausbeute: 33.0 g (67% der Theorie). R_f 0.65 (FM D).

10

15

IR (KBr): 1734 (C=O) cm⁻¹

20

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

25

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
H	B6	OEt	aus Ph ₂ C=NCH ₂ CO ₂ Et und 3-Br-4,5-Me ₂ -C ₆ H ₂ - CH ₂ Br	60			ESI: (M+H) ⁺ = 300/302 (Br)	1738 (C=O)	farbloses Öl
H	B7	OEt	aus Ph ₂ C=NCH ₂ CO ₂ Et und 3,5-Br ₂ -4-Me-C ₆ H ₂ - CH ₂ Br	60	P	0.75		1738 (C=O)	farbloses Öl
H	B4	OEt	aus Ph ₂ C=NCH ₂ CO ₂ Et und 3,5-Cl ₂ -4-Me-C ₆ H ₂ - CH ₂ Br	70	B	0.73	ESI: (M+H) ⁺ = 276/278/280 (Cl ₂)	1728 (C=O)	farbloße Kristalle, Fp. 44-46
H	B8	OEt	aus Ph ₂ C=NCH ₂ CO ₂ Et und 3-Cl-4-Me-C ₆ H ₃ - CH ₂ Cl	83	O	0.46		1736 (C=O)	

Beispiel A5(R,S)-3,4-Difluorphenylalaninmethylester-hydrochlorid

5

Zu der Suspension von 0.5 g (2.485 mMol) 3,4-Difluorphenylalanin in 10 ml Methanol gab man 4.0 ml gesättigte methanolische Chlorwasserstoff-Lösung und rührte die Mischung 4 Stunden bei Zimmertemperatur. Man dampfte im Vakuum ein, gab zum Rückstand abermals 10 ml Methanol und destillierte das Lösemittel erneut im Vakuum ab. Man erhielt 0.6 g (96% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.7 (FM Dichlormethan).

10

ESI-MS: (M+H)⁺ = 216Beispiel A6

15

β,β-Bis-(ethoxycarbonyl)-3,5-dibrom-4-fluor-benzen-butansäure

Zu der eisgekühlten Lösung von 13.1 g (0.037 Mol) β,β-Bis-(ethoxycarbonyl)-3,5-dibrom-4-fluor-benzenbutansäure-1,1-dimethylethylester in 450 ml Dichlormethan tropfte man 70 ml Trifluoressigsäure, entfernte die Kühlung, rührte das Gemisch

20

über Nacht bei Raumtemperatur und engte es anschließend im Vakuum ein. Der Rückstand wurde zweimal durch Koevaporation mit Petrolether getrocknet, mit Petrolether verrieben, abgenutscht und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 9.3 g (79% der Theorie) an farblosen Kristallen.

5 IR (KBr): 1707 (C=O) cm^{-1}

ESI-MS : (M-H)⁻ = 481/483/485 (Br₂)

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

10

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
HO	B15[α -CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ CO ₂ C-B15[α -CO ₂ Et]-OEt und TFA in CH ₂ Cl ₂	81	V	0.1		1709 (C=O)	
HO	B16[α -CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ CO ₂ C-B16[α -CO ₂ Et]-OEt und TFA in CH ₂ Cl ₂	100				1738 (C=O)	farbloses viskoses Öl
HO	B20[α -CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ CO ₂ C-B20[α -CO ₂ Et]-OEt und TFA in CH ₂ Cl ₂	77	V	0.24		3321 (OH); 1714 (C=O); 1161, 1124 (CF ₃)	farblose Kristalle
HO	B22[α -CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ CO ₂ C-B22[α -CO ₂ Et]-OEt und TFA in CH ₂ Cl ₂	69	W	0.21		1736 (C=O)	farblose Kristalle
HO	B25[α -CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ CO ₂ C-B25[α -CO ₂ Et]-OEt und TFA in CH ₂ Cl ₂	72				1730, 1711 (C=O)	farbloses viskoses Öl
HO	B27[α -CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ CO ₂ C-B27[α -CO ₂ Et]-OEt und TFA in CH ₂ Cl ₂	93				1736 (C=O)	
HO	B24[α -CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ CO ₂ C-B24[α -CO ₂ Et]-OEt und TFA in CH ₂ Cl ₂	68	X	0.28		1709 (C=O)	farblose Kristalle

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
HO	B19[α-CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ CO ₂ C-B19[α-CO ₂ Et]-OEt und TFA in CH ₂ Cl ₂	46					
HO	B30[α-CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ CO ₂ C-B30[α-CO ₂ Et]-OEt und TFA in CH ₂ Cl ₂	81			ESI: (M-H) ⁻ = 463/465/467 (Br ₂)		farblose Kristalle
HO	B24[α-CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ CO ₂ C-B24[α-CO ₂ Et]-OEt und TFA in CH ₂ Cl ₂	54			ESI: (M-H) ⁻ = 375/377/379 (Cl ₂)		farblose Kristalle

Beispiel A7

3,5-Dibrom-4-fluor-β,β-bis-(ethoxycarbonyl)-benzenbutansäure-1,1-dimethylethylester

Zu der Lösung von 6.69 g (0.024 Mol) [(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)methyl]-malonsäurediethylester in 170 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gab man unter äußerer Kühlung mit Eiswasser 0.64 g (0.0266 Mol) 95%-iges Natriumhydrid. Nach einstündigem Rühren tropfte man unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von 0 bis +5 °C die Lösung von 8.35 g (0.024 Mol) 3,5-Dibrom-4-fluorbenzylbromid in 30 ml Tetrahydrofuran zu und ließ den Ansatz danach innerhalb von 14 Stunden auf Zimmertemperatur erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum vom Lösemittel befreit, der Rückstand mit 200 ml 10%-iger Zitronensäure versetzt und mit *tert.*-Butylmethylether erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Extrakte ergaben nach üblicher Aufarbeitung 13.1 g (100% der Theorie) eines farblosen Öls vom R_f = 0.14 (FM Y), das ohne Reinigung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.

IR (KBr): 1732 (C=O) cm⁻¹

ESI-MS: (M+Na)⁺ = 561/563/565 (Br₂)

Analog wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C hergestellt:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
Me ₃ CO	B15[α-CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ COCO-CH ₂ C(CO ₂ Et) ₂ , 3,4,5-Me ₃ -C ₆ H ₂ CH ₂ Br und NaH in THF	100	V	0.6			farbloses Öl
Me ₃ CO	B16[α-CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ COCO-CH ₂ C(CO ₂ Et) ₂ , 3Br-4,5-Me ₂ -C ₆ H ₂ CH ₂ Br und NaH in THF	67	CH ₂ Cl ₂	0.71		1736 (C=O)	farbloses Öl
Me ₃ CO	B20[α-CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ COCO-CH ₂ C(CO ₂ Et) ₂ , 2,4-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃ CH ₂ Br und NaH in THF	100	V	0.72	kein M ⁺ ; (M-C ₄ H ₈) ⁺ = 444	1736 (C=O)	
Me ₃ CO	B22[α-CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ COCO-CH ₂ C(CO ₂ Et) ₂ , 3,4,5Br ₃ -C ₆ H ₂ CH ₂ Br und NaH in THF	91	W	0.78		1734 (C=O)	farbloses Öl
Me ₃ CO	B25[α-CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ COCO-CH ₂ C(CO ₂ Et) ₂ , 4-Br-3,5Cl ₂ -C ₆ H ₂ CH ₂ Br und NaH in THF	100	Y	0.75			farbloses viskoses Öl
Me ₃ CO	B27[α-CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ COCO-CH ₂ C(CO ₂ Et) ₂ , 3,4-(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br und NaH in THF	58	Y	0.31	M ⁺ = 406	1734 (C=O)	
Me ₃ CO	B29[α-CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ COCO-CH ₂ C(CO ₂ Et) ₂ , 2,3Cl ₂ -C ₆ H ₃ CH ₂ Cl und NaH in THF	89	X	0.49		1736 (C=O)	farbloses Öl

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
Me ₃ CO	B19[α-CO ₂ Et]	OEt	aus (H ₃ C) ₃ COCO-CH ₂ C(CO ₂ Et) ₂ , 4NH ₂ -3,5Cl ₂ -C ₆ H ₂ CH ₂ Br und NaH in THF	88					farbloses Öl

Beispiel A8

3,4-Dimethoxy-β-(methoxycarbonyl)-benzenbutansäure

5

Die Lösung von 58.0 g (0.205 Mol) 4-[(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(methoxycarbonyl)-3-butensäure in 500 ml Methanol wurde in Gegenwart von 3.0 g 10%-igem Platin/-Aktivkohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme bei 5 bar Wasserstoff hydriert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 26.0 g (46% der Theorie) an

10 farblosen Kristallen mit Fp = 104-107°C

Entsprechend wurde die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	Fp. [°C]
HO	B26	OMe	aus 4-(2-Naphthyl)-3-(methoxycarbonyl)-3-butensäure, H ₂ und Pd-C in MeOH		X	0.85	

15

Beispiel A9

4-[(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-(methoxycarbonyl)-3-butensäure

20 Zu einer frisch bereiteten Lösung von 4.6 g (0.2 Mol) Natrium in 250 ml wasserfreiem Methanol gab man 26.6 ml (0.2 Mol) Bernsteinsäuredimethylester und tropfte nach einstündigem Rühren bei Zimmertemperatur die Lösung von 33.3 g (0.2

Mol) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd in 100 ml wasserfreiem Methanol zu. Danach kochte man 6 Stunden unter Rückfluß, entfernte das Methanol im Vakuum und hielt den verbleibenden Sumpf 30 Minuten bei einer Reaktionstemperatur von 80°C. Der erhaltene zähe Brei wurde in 500 ml Wasser aufgenommen, mit 20%-iger wässriger Zitronensäure-Lösung angesäuert und das anfallende Gemisch mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Essigesterextrakte wurden ihrerseits fünfmal mit 5%-iger wässriger Ammoniak-Lösung ausgezogen. Die ammoniakalischen Extrakte wurden vorsichtig mit 20%-iger wässriger Zitronensäure-Lösung angesäuert und anschließend mit Essigester erschöpfend extrahiert. Diese Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösemittel im Vakuum befreit. Das Rohprodukt (Ausbeute quantitativ) wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f
4-(2-Naphthyl)-3-(methoxycarbonyl)-3-butensäure			aus 2-Naphthaldehyd, Bernsteinsäure-dimethylester und NaOMe in MeOH	65	X	0.8

Beispiel A10

20 [1,4']BipiperidinyI-4-essigsäuremethylester

Die Lösung von 0.669 g (2.024 mMol) 1'-Phenylmethyl-[1,4']bipiperidinyI-4-essigsäuremethylester in 20 ml Methanol wurde nach Zugabe von 100 mg 10%-iger Palladiumkohle bei einem Druck von 5 bar bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat vom Lösemittel befreit, der Rückstand in 20 ml THF aufgenommen, die entstandene Lösung fitriert und erneut eingedampft. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung verwendet. Farbloses Öl. Ausbeute: 490 mg (100% der Theorie).

ESI-MS: $(M+H)^+ = 241$
 $(M+Na)^+ = 253$

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C
 5 erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	Fp. [°C]
H	-	C5	aus PhCH ₂ -C5, H ₂ und Pd/C in MeOH	100	G	0.22	ESI: $(M+H)^+ = 241$; $(M+Na)^+ = 253$	farbloses Öl
H	-	C12	aus PhCH ₂ -C12, H ₂ und Pd/C in EtOH	98	D	0.17	ESI: $(M+H)^+ = 284$	farblose Kristalle
H	-	C9	aus PhCH ₂ -C9, H ₂ und Pd/C in EtOH	78	O	0.1		farbloses Öl
H	-	C3	aus PhCH ₂ -C3, H ₂ und Pd/C in MeOH	99			ESI: $(M+H)^+ = 284$; $(M+Na)^+ = 306$	farbloses Öl
H	-	C1	aus PhCH ₂ -C1, H ₂ und Pd/C in EtOH	97	M	0.38	ESI: $(M+H)^+ = 256$	
H	-	C14	aus PhCH ₂ -C14, H ₂ und Pd/C in MeOH	79	G	0.14	ESI: $(M+H)^+ = 213$	farblose Kristalle
H	-	C16	aus PhCH ₂ -C16, H ₂ und Pd/C in MeOH	67	G	0.16	ESI: $(M+H)^+ = 213$	farblose Kristalle
H	-	C19	aus PhCH ₂ -C19, H ₂ und Pd/C in MeOH	100	G	0.20	ESI: $(M+H)^+ = 227$	farbloses Öl
H	-	C22	aus PhCH ₂ -C22, H ₂ und Pd/C in MeOH	100	C	0.06	ESI: $(M+H)^+ = 227$	farblose Kristalle
H	-	C26	aus PhCH ₂ -C26, H ₂ und Pd/C in MeOH	100				farblose Kristalle

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	Fp. [°C]
H	-	C28	aus 4-[(1-Phenylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyrididinyl]-benzoesäuremethylester, H ₂ und Pd/C in MeOH	70	S	0.4		farblose Kristalle
H	-	C18	Acetat, aus PhCH ₂ -C18, H ₂ und Pd/C in MeOH	88	G	0.20	ESI: (M+H) ⁺ = 227	farbloses viskoses Öl
H	-	C7	aus PhCH ₂ -C7, H ₂ und Pd/C in EtOH	92	O	0.15	ESI: (M+H) ⁺ = 241; (M+Na) ⁺ = 263	farbloses Öl
H	-	C50	aus PhCH ₂ -C50, H ₂ und Pd(OH) ₂ (Pearlman's catalyst) in EtOH	100	KK	0.21	ESI: (M+H) ⁺ = 256	farbloses viskoses Öl
4-Methyl-2-piperazin-carbonsäure-ethylester			aus 1-(Phenylmethyl)-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester, H ₂ und Pd(OH) ₂ (Pearlman's catalyst) in EtOH	99				farbloses Öl
H	-	C46	aus PhCH ₂ -C46, H ₂ und Pd(OH) ₂ (Pearlman's catalyst) in EtOH	100	DD	0.24	ESI: (M+H) ⁺ = 256	farbloses viskoses Öl
H	-	C45	aus PhCH ₂ -C45, H ₂ und Pd(OH) ₂ (Pearlman's catalyst) in EtOH	100	LL	0.1	ESI: (M+H) ⁺ = 256	farbloses Öl

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	Fp. [°C]
2-Piperazin-			aus 1,4-Bis-	100	MM	0.2	ESI: (M+H) ⁺ =	
carbonsäure-			(phenylmethyl)-2-				159	
ethylester			piperazincarbonsäure-					
			ethylester, H ₂ und					
			10proz. Pd/C in EtOH					

Beispiel A111'-(Phenylmethyl)-[1,4']bipiperidiny-4-essigsäuremethylester

5

Zu der Mischung aus 4.549 ml (24.54 mMol) 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, 4.753 g (24.54 mMol) 4-Piperidinessigsäure-methylester-hydrochlorid und 40 ml THF gab man 4.0 ml Eisessig und 20 g Molekularsieb 3 Å, ließ 2 Stunden bei Zimmertemperatur rühren, kühlte auf 0 °C ab und trug unter Einhaltung dieser Temperatur in

10 kleinen Portionen innerhalb von 8 Stunden insgesamt 6.358 g (30.0 mMol) Natriumtriacetoxyborhydrid ein. Anschließend rührte man noch 16 Stunden bei Zimmertemperatur. Man stellte den Ansatz natriumhydrogencarbonat-alkalisch, extrahierte erschöpfend mit Essigsäureethylester, trocknete die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und chromatographierte den Eindampfrückstand an Kieselgel

15 unter Verwendung von anfangs Dichlormethan/Methanol 30/1, dann 20/1, zuletzt 10/1 als Eluenzien. Aufarbeitung der geeigneten Fraktionen ergab 1.804 g (22% der Theorie) eines leicht beweglichen Öls, das über Nacht zu farblosen Kristallen erstarrte. R_f = 0.56 (FM B).

ESI-MS: (M+H)⁺ = 331.

20

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

25

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	Fp. [°C]
PhCH ₂	-	C7 + C9	aus 1-(Phenylmethyl)-piperazin, 4-Oxocyclohexancarbonsäureethylester und Na(CN)BH ₃ /AcOH in MeOH bei pH 5-6; Trennung der beiden Diastereomeren an Kieselgel, FM Dichlormethan / MeOH 30/1 v/v	cis: 14.7 + trans: 13.8 + cis / trans: 5.8	AA	cis: 0.40; trans: 0.30	cis: ESI: (M+H) ⁺ = 331; (M+Na) ⁺ = 353; trans: ESI: (M+H) ⁺ = 331	farblose Flüssigkeiten
PhCH ₂	-	C3	aus 1-(Phenylmethyl)-piperazin, 4-Oxo-1-piperidinessigsäure-1,1-dimethylethylester und Na(CN)BH ₃ /AcOH in MeOH bei pH 5-6	58	O	0.67	ESI: (M+H) ⁺ = 374; (M+Na) ⁺ = 396	farblose Kristalle
4-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperazin			aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, 1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperazin und NaBH(OAc) ₃ /AcOH in THF	100	D	0.60	ESI: (M+H) ⁺ = 360; (M+Na) ⁺ = 382; (2M+Na) ⁺ = 741	farbloses Öl
PhCH ₂	-	C14	aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, L-Prolinmethylesterhydrochlorid und NaBH(OAc) ₃ /AcOH in THF	51	G	0.50	ESI: (M+H) ⁺ = 303	farbloses Öl

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	Fp. [°C]
PhCH ₂	-	C16	aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, D-Prolinmethylesterhydrochlorid und NaBH(OAc) ₃ /AcOH in THF	54	G	0.50	ESI: (M+H) ⁺ = 303; (M+Na) ⁺ = 325	farbloses Öl
PhCH ₂	-	C19	aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, L-Homoprolinmethylesterhydrochlorid [Bachem] und NaBH(OAc) ₃ in CH ₂ Cl ₂	51	G	0.40	ESI: (M+H) ⁺ = 317; (M+Na) ⁺ = 339	farbloses Öl
PhCH ₂	-	C18	aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, D-Homoprolinmethylesterhydrochlorid [Bachem] und NaBH(OAc) ₃ in CH ₂ Cl ₂	57	G	0.40	ESI: (M+H) ⁺ = 317	farbloses viskoses Öl
PhCH ₂	-	C50	aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, 4-Methyl-2-piperazincarbonsäureethylester und NaBH(OAc) ₃ in THF	22	DD	0.84	ESI: (M+H) ⁺ = 346	
PhCH ₂	-	C46	aus 1-Methyl-4-piperidinon, 1-(Phenylmethyl)-2-piperazincarbonsäureethylester-bis-(trifluoracetat) und NaBH(OAc) ₃ in THF	100	C	0.53	ESI: (M+H) ⁺ = 346	farbloses Öl

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	Fp. [°C]
PhCH ₃	-	C45	aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon, 1-Methyl-2-piperazincarbonsäure-ethylester-bis-(trifluoracetat) und NaBH(OAc) ₃ in THF	100	C	0.41	M ⁺ = 345	farbloses Öl
Boc	-	C44	aus 1-Methyl-4-piperidinon, 4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-2-piperazincarbonsäure-ethylester-bis-(trifluoracetat) und NaBH(OAc) ₃ in THF	57	C	0.46	ESI: (M+H) ⁺ = 356	farbloses viskoses Öl

Beispiel A12

4-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinessigsäure-ethylester

5

Zu der Suspension von 2.0 g (3.325 mMol) 1-(Phenylmethyl)-4-(1-piperazinyl)-piperidin-tris-(trifluoracetat) in 50 ml Dichlormethan gab man 3.5 ml (19.892 mMol) DIEA und rührte 10 Minuten bei Zimmertemperatur. Dann trug man 0.38 ml (3.365 mMol) Bromessigsäureethylester ein und rührte über Nacht bei Zimmertemperatur.

10 Das Reaktionsgemisch wurde viermal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt 0.70 g (61% der Theorie) des gesuchten Produkts vom R_f 0.63 (FM D) und ESI-MS: (M+H)⁺ = 346.

15 Entsprechend wurde die folgende Verbindung der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	Fp. [°C]
PhCH ₂	-	C12	aus 1-(Phenylmethyl)-4-(1-piperazinyl)-piperidin-tris-(trifluoracetat), Bromessigsäure-1,1-dimethylethylester und K ₂ CO ₃ in CH ₃ CN	65	D	0.51	ESI: (M+H) ⁺ = 374; (M+Na) ⁺ = 396	farblose Kristalle

Beispiel A13

1-(Phenylmethyl)-4-(1-piperazinyl)-piperidin-tris-(trifluoracetat)

5

Das Gemisch aus 77.6 g (0.216 Mol) 4-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperazin, 150 ml (1.941 Mol) Trifluoressigsäure und 450 ml Dichlormethan wurde 1 Stunde unter Rückfluß gekocht und dann 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgenutscht und an der Luft getrocknet. Man erhielt 119.0 g (92% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.20 (FM D) und ESI-MS: (M+H)⁺ = 260

10

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

15

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	Fp. [°C]
H	-	C29	aus 4-[[1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]methyl]-benzoesäureethylester und TFA in CH ₂ Cl ₂	89	BB	0.70		farblose Kristalle

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	Fp. [°C]
H	-	C44	aus 4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1-(1-methyl-4-piperidiny)-2-piperazincarbonsäureethylester und TFA in CH ₂ Cl ₂	100	DD	0.11	M ⁺ = 255	farbloses viskoses Öl
		1-(Phenylmethyl)-2-piperazincarbonsäureethylester-bis-(trifluoracetat)	aus 4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1-(phenylmethyl)-2-piperazincarbonsäureethylester und TFA in CH ₂ Cl ₂	100	AcOEt	0.00	ESI: (M+H) ⁺ = 249	farbloses Öl
		1-Methyl-2-piperazincarbonsäureethylester-bis-(trifluoracetat)	aus 4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester und TFA in CH ₂ Cl ₂	100	DD	0.16	ESI: (M+H) ⁺ = 173	farbloses viskoses Öl

Beispiel A141'-(Phenylmethyl)-[1,4']bipiperidiny-4'-carbonsäuremethylester

5

Zu der Lösung von 1.0 g (3.307 mMol) 1'-(Phenylmethyl)-[1,4']bipiperidiny-4'-carbonsäure in 30 ml DMF gab man 1.124 g (3.5 mMol) TBTU und 1.0 ml (7.175 mMol) Triethylamin, rührte 20 Minuten bei Zimmertemperatur, fügte dann 20 ml Methanol zu und rührte weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur. Die Mischung wurde eingedampft, der Rückstand in 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt, der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von anfangs Ethylacetat, dann von Ethylacetat im Gemisch mit bis zu 5% Methanol/konz. Ammoniak (9/1 v/v) zum Eluieren gereinigt. Man erhielt 0.231 g (22% der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 84.7 °C und R_f 0.73 (FM F).

15

ESI-MS: $(M+H)^+ = 317$ Beispiel A15

5 3-(4-PiperidinyI)-benzoesäuremethylester-hydrochlorid

Die Mischung aus 500 mg (2.069 mMol) 3-(4-PiperidinyI)-benzoesäure-hydrochlorid und 10 ml gesättigter methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Das reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 3 ml Isopropanol verrührt, abgenutscht, mit Diethylether gewaschen und bei 60 °C im Umlufttrockenschrank getrocknet. Man erhielt 390 mg (74% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.34 (FM D).

IR (KBr): 1728 (C=O) cm^{-1} ESI-MS: $(M+H)^+ = 220$;15 $(M+Cl+HCl)^- = 290/292/294$ (Cl_2)

Entsprechend wurden folgende Ester der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
H	-	C31	Dihydrochlorid; aus H-C38 [BAYER], MeOH und HCl	76	D	0.58	ESI: $(M+H)^+ = 289$; $(M+Cl+HCl)^- = 359/361/363$ (Cl_2)	1722 (C=O)	farblose Kristalle
PhCH ₂	-	C41	aus PhCH ₂ -C43, MeOH und HCl	52	D	0.88	ESI: $(M+H)^+ = 318$; $(M+Na)^+ = 340$; $(2M+Na)^+ = 657$		
2-Aminothiazol-5-carbonsäuremethylester-hydrochlorid			aus 2-Aminothiazol-5-carbonsäure, MeOH und HCl	100	D	0.59	ESI: $(M+H)^+ = 159$; $(M-H)^- = 157$		

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
4-[1-(Phenylmethyl)- 1,2,3,6-tetrahydro-4- pyridinyl]- benzoesäure- methylester			aus 4-[1-(Phenylmethyl)- 1,2,3,6-tetrahydro-4- pyridinyl]- benzoesäure, MeOH und HCl	85			ESI: (M+H) ⁺ = 308	1707 (C=O)	

Beispiel A161'-(Phenylmethyl)-[1,4']bipiperidiny-4'-carbonsäure

5

In 15 ml konz. Schwefelsäure wurden in kleinen Portionen insgesamt 5.0 g (17.642 mMol) 1'-(Phenylmethyl)-[1,4']bipiperidiny-4'-carbonitril eingetragen. Nachdem das Nitril in Lösung gegangen war, wurde weitere 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, dann 10 ml Wasser zugegeben und die Mischung 15 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der erkaltete Ansatz wurde in 50 ml Eiswasser eingerührt und mit konz. Ammoniak auf pH 7 gebracht. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen, mit 10 ml Dichlormethan verrührt, erneut abgenutscht, dann im Vakuum getrocknet. Man erhielt 1.56 g (29% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.0 (FM DD).

15 ESI-MS: (M+H) = 303

Beispiel A173-(1-Piperaziny)-benzoesäureethylester

20

Zu der Lösung von 18.5 g (0.055 Mol) 3-[4-(Phenylmethoxycarbonyl)-1-piperaziny]-benzoesäureethylester in 30 ml Eisessig tropfte man bei Zimmertemperatur 30 ml einer gesättigten Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig und rührte weitere 4 Stunden bei Zimmertemperatur. Der Mischung wurden 300 ml Diethylether zugesetzt, der entstandene Niederschlag anschließend abgenutscht, mit Diethylether gründlich gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute 17.8 g (82% der

25

Theorie). Farblose Kristalle vom Fp. 226 °C (Z) und R_f 0.24 (FM EE).

C₁₃H₁₈N₂O₂*2 HBr (396.13)

Ber.: C 39.42 H 5.09 N 7.07 Br 40.34

Gef.: 39.27 5.06 7.15 40.35

5

Beispiel A18

3-[4-(Phenylmethoxycarbonyl)-1-piperazinyl]-benzoesäure-ethylester

- 10 Zu der Lösung von 26.0 g (0.08 Mol) 3-[4-(Phenylmethyl)-1-piperazinyl]-benzoesäureethylester in 260 ml Dichlormethan gab man im Abstand von 16 Stunden zweimal je 15.0 g (zusammen 0.176 Mol) Chlorkohlensäurebenzylester und rührte insgesamt 32 Stunden bei Zimmertemperatur. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung
- 15 von Dichlormethan zum Eluieren gereinigt. Man erhielt 18.8 g (70% der Theorie) eines farblosen Öls vom R_f 0.67 (FM FF).

Beispiel A19

- 20 3-[4-(Phenylmethyl)-1-piperazinyl]-benzoesäureethylester-hydroiodid

- Die Mischung aus 53.6 g (0.2 Mol) *N,N*-Bis-(2-chlorethyl)-benzenmethanaminhydrochlorid, 40.2 g (0.2 Mol) 3-Aminobenzoesäureethylester-hydrochlorid, 30.0 g (0.2 Mol) Natriumiodid, 20.0 g Natriumcarbonat und 1 l n-Propanol wurde 2 Stunden
- 25 lang unter Rückfluß gekocht. Man kühlte auf 80°C ab, gab langsam weitere 15 g Natriumcarbonat zu und kochte abermals 2 Stunden unter Rückfluß. Nach Abkühlen auf 80°C wurde das restliche Natriumcarbonat von einer Gesamtmenge von 53.0 g (0.5 Mol) zugesetzt und nochmals 2 Stunden bei Rückflußtemperatur gehalten. Man ließ erkalten, filtrierte von den unlöslichen Salzen ab und engte das Filtrat im
- 30 Vakuum ein. Der Rückstand wurde in 200 ml Dichlormethan aufgenommen, die Dichlormethan-Lösung zweimal mit je 50 ml 1N Salzsäure gewaschen, dann eingedampft. Der verbliebene Rückstand ergab nach dem Umkristallisieren aus Ethanol 43.0 g (48% der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 180-182 °C und R_f = 0.62 (FM GG).

Beispiel A204-[1-(Phenylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl]-benzoesäure

5

Zu der Lösung von 13.13 g (0.040 Mol) 4-(4-Bromphenyl)-1-(phenylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin in 190 ml wasserfreiem THF tropfte man unter Argon-Atmosphäre und Einhaltung einer Reaktionstemperatur von -70 bis -60 °C 25.0 ml (0.04 Mol) einer 1.6-molaren Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan. Nach 30 Minuten bei -60°C
10 goß man den Ansatz unter gutem Rühren auf 500 g fein zerstoßenes Trockeneis und ließ dann die Mischung über Nacht auf Zimmertemperatur kommen. Man verdünnte mit 300 ml Diethylether und extrahierte dann mit zweimal je 100 ml Wasser. Unter äußerer Kühlung wurden die vereinigten wässrigen Auszüge mit 2N Salzsäure auf pH 7.5 gebracht. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht,
15 mit 50 ml heißem Methanol verrührt und nach dem Erkalten erneut abgenutscht. Man erhielt nach dem Trocknen im Exsikkator 8.3 g (71% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.5 (FM HH).

ESI-MS: $(M+H)^+ = 294$ $(M-H)^- = 292$

20

Beispiel A214-(4-Bromphenyl)-1-(phenylmethyl)-4-piperidinol

25 Zu der Lösung von 23.591 g (0.10 Mol) 1,4-Dibrombenzol in 250 ml wasserfreiem THF tropfte man unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von -60 bis -50 °C 62.5 ml (0.1 Mol) einer 1.6-molaren Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan. Man rührte weitere 20 Minuten bei der genannten Temperatur, bevor man die Lösung von 18.926 g (0.10 Mol) 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon in 50 ml wasserfreiem THF
30 zutropfte. Man ließ auf Zimmertemperatur erwärmen, rührte noch über Nacht bei dieser Temperatur, trug den Ansatz dann in Eiswasser ein und extrahierte erschöpfend mit Essigsäureethylester. Die vereinigten Essigesterextrakte wurden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Diisopropylether

umkristallisiert. Man erhielt 23.1 g (67% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.4 (FM BB).

Beispiel A22

5

4-[[1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidiny]methyl]-benzoesäureethylester

Die Lösung von 38.7 g (0.112 Mol) 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-[4-(ethoxycarbonyl)-phenylmetylen]-piperidin in 350 ml Essigsäureethylester wurde in
10 Gegenwart von 4.82 g 10%-igem Palladium auf Kohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme bei Zimmertemperatur und einem Druck von 5 bar hydriert. Übliche Aufarbeitung ergab 35.8 g (92% der Theorie) eines farblosen Öls, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

15 Beispiel A23

1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-[4-(ethoxycarbonyl)-phenylmetylen]-piperidin

Zu der Lösung von 19.2 ml (0.135 Mol) Diisopropylamin in 400 ml wasserfreiem
20 THF tropfte man unter Verwendung von Argon als Schutzgas und unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von -20 bis -10 °C 85.0 ml (0.136 Mol) einer 1.6-molaren Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan. Man hielt noch 20 Minuten die genannte Temperatur und tropfte dann die Lösung von 39.35 g (0.131 Mol) [4-(Ethoxycarbonyl)phenyl]-methanphosphonsäure-diethylester in 100 ml THF zu. Man rührte
25 weitere 20 Minuten bei einer Temperatur zwischen -20 und -10 °C, tropfte dann die Lösung aus 28.1 g (0.131 Mol) 1-(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)-4-piperidinon in 100 ml THF ein und ließ über Nacht auf Zimmertemperatur erwärmen. Der Ansatz wurde in Eiswasser eingerührt, die entstandene Mischung mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert, die vereinigten Extrakte mit gesättigter wässriger NaCl-
30 Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel und unter Verwendung von Petrolether/Essigsäureethylester 7/1 v/v zum Eluieren gereinigt. Man erhielt 38.7 g (86% der Theorie) eines farblosen Öls, das in Gegenwart von Petrolether zu farblosen Kristallen erstarrte.

Beispiel A24[4-(Ethoxycarbonyl)phenyl]-methanphosphonsäurediethylester

5

In einer Rührapparatur wurden 55 ml (0.316 Mol) Triethylphosphit vorgelegt und auf eine Innentemperatur von 90°C vorgeheizt. Hierzu wurde langsam und in kleinen Portionen die Suspension von 60.0 g (0.247 Mol) 4-(Brommethyl)-benzoesäureethylester in 100 ml Dichlormethan gegeben, wobei das entstandene Ethylbromid und das verdampfende Dichlormethan laufend abdestilliert wurden. Nachdem die Menge des entstandenen Ethylbromids deutlich zurückgegangen war, wurde die Reaktionstemperatur langsam auf 140°C gesteigert und diese Temperatur bis zur Beendigung der Ethylbromidbildung (ca. 2 Stunden) gehalten. Das überschüssige Triethylphosphit wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig Essigsäureethylester suspendiert und an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Petrolether (Gradient 1/1 → 1/0 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 56.3 g (76% der Theorie) der obigen Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

20 Beispiel A254-[2-(4-Piperidiny)ethyl]-benzoesäureethylester

Die Lösung von 22.0 g (0.076 Mol) 4-[2-(4-Pyridinyl)vinyl]-benzoesäureethylesterhydrochlorid in 800 ml Ethanol wurde in Gegenwart von 2 g Platin(IV)-oxid bei 3.8 bar Wasserstoffdruck 8 Stunden lang hydriert. Katalysator und Lösemittel wurden entfernt, der Rückstand in 5%-iger Salzsäure aufgenommen und zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde sodaalkalisch gestellt und mit Essigsäureethylester erschöpfend ausgeschüttelt. Die vereinigten Ethylacetatauszüge wurden mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene ölige Produkt (17.0 g, 86% der Theorie) wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Beispiel A26(E)-4-[2-(4-Pyridinyl)vinyl]-benzoesäureethylester-hydrochlorid

- 5 Zu der Suspension von 1.87 g (78 mMol) Natriumhydrid in 150 ml THF tropfte man unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von -10 bis 0°C die Lösung von 9.1 g (85.0 mMol) 4-Pyridin-carboxaldehyd und 25.0 g (83.3 mMol) [4-(Ethoxycarbonyl)-phenyl]-methanphosphonsäurediethylester in 150 ml THF. Die Mischung wurde 35 Stunden unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Dann wurde zwischen Wasser und
10 Diethylether verteilt, die etherische Phase über Natriumsulfat getrocknet, auf ein Volumen von ca. 200 ml eingedampft und mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung bis zur Beendigung der Fällungsreaktion versetzt. Die entstandenen farblosen Kristalle wurden abgenutscht, mit Diethylether gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute: 22.0 g (87% der Theorie). Fp. 215-225 °C.

15

Beispiel A272-(1-Piperazinyl)-thiazol-5-carbonsäuremethylester

- 20 Zu der Lösung von 4.2 g (23.647 mMol) 2-Chlorthiazol-5-carbonsäuremethylester in 5 ml Ethanol gab man 10.0 g (116.09 mMol) wasserfreies Piperazin und kochte 3 Stunden unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge wurden gründlich mit
25 Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 1.8 g (34% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.44 (FM D).

Beispiel A28

- 30 2-Chlorthiazol-5-carbonsäuremethylester
-

Zu der Suspension von 14.0 g (71.927 mMol) 2-Aminothiazol-5-carbonsäuremethylester-hydrochlorid in 8 ml konz. Salzsäure gab man 20 g gestoßenes Eis und tropfte unter äußerer Kühlung die Lösung von 5.0 g (72.464 mMol) Natriumnitrit in 30 ml

Wasser ein, wobei die Reaktionstemperatur stets unter 0 °C gehalten wurde. Nach 30 Minuten gab man 7.2 g (72.735 mMol) Kupfer(I)-chlorid zu, rührte noch 1 Stunde unter Kühlung und ließ in den folgenden 1½ Stunden langsam auf Zimmertemperatur kommen. Das Gemisch wurde mit Diethylether erschöpfend extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 4.3 g (34% der Theorie) eines farblosen Öls vom $R_f = 0.94$ (FM D), das ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Stufen verwendet wurde.

MS: $M^+ = 177/179$ (Cl)

Beispiel A29

2-(1-Piperazinyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylester-hydrochlorid

Zu der eisgekühlten Lösung von 8.0 g (15.752 mMol) 2-[4-(Phenylmethyl)-1-piperazinyl]-thiazol-4-carbonsäuremethylester in 60 ml 1,2-Dichlorethan gab man 4.0 ml (35.973 mMol) Chlorameisensäure-1-chlorethylester, rührte noch 20 Minuten bei 0 °C und kochte über Nacht unter Rückfluß, bevor man das Lösemittel abdestillierte. Der Rückstand wurde mit 60 ml Methanol versetzt und abermals 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 3 ml Methanol verrieben, dann abgenutscht. Nach dem Trocknen im Vakuumtrockenschrank erhielt man 2.5 g (60% der Theorie) an farblosen Kristallen vom $R_f = 0.49$ (FM D).

ESI-MS: $(M+H)^+ = 228$;
 $(M+Na)^+ = 250$

Beispiel A30

2-[4-(Phenylmethyl)-1-piperazinyl]-thiazol-4-carbonsäure-hydrobromid

Zu der Lösung von 18.0 g (76.482 mMol) 1-(Aminothiocarboxyl)-4-(phenylmethyl)-piperazin in 300 ml Ethanol gab man 12.7 g (76.066 mMol) Brombrenztraubensäure und kochte 3 Stunden unter Rückfluß. Man ließ über Nacht stehen, nutschte das ausgefallene Festprodukt ab und wusch es mit Ethanol. Nach dem Trocknen erhielt

man 23.0 g (79% der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.10 (FM D).

ESI-MS: $(M-H)^- = 302$;

$(M+Na)^+ = 326$

5 Beispiel A31

1-(Aminothiocarbonyl)-4-(phenylmethyl)-piperazin

10 Zu der eisgekühlten Lösung von 19.08 g (108.25 mMol) 1-(Phenylmethyl)-piperazin
in 150 ml Dichlormethan tropfte man 12.596 g (108.247 mMol) *tert.*-Butyliso-
thiocyanat, wobei man die Reaktionstemperatur unter +5 °C hielt. Man rührte über
Nacht bei Zimmertemperatur, befreite vom Lösemittel und kochte den verbliebenen
Rückstand 1½ Stunden lang mit 100 ml konz. Salzsäure. Nach dem Erkalten
neutralisierte man unter äußerer Kühlung mit 12M Natronlauge und extrahierte
15 erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinigten Dichlormethanauszüge wurden
über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 25.2 g (99%
der Theorie) an hellgelben Kristallen vom
 $R_f = 0.45$ (FM D).

ESI-MS: $(M+H)^+ = 236$;

20 $(M-H)^- = 234$;

$(M+Na)^+ = 258$

Beispiel A32

25 4-Methyl-1-(phenylmethyl)-2-piperazincarbonsäureethylester

Zu der Mischung aus 15.12 g (31.739 mMol) 1-(Phenylmethyl)-2-piperazincarbon-
säureethylester-bis-(trifluoracetat), 20 ml DIEA und 250 ml THF tropfte man bei
Zimmertemperatur die Lösung von 2.2 ml (35.029 mMol) Iodmethan in 50 ml THF
30 und rührte 4 weitere Stunden bei Zimmertemperatur. Man filtrierte, dampfte den
Rückstand im Vakuum ein und chromatographierte den Rückstand an einer
Kieselgelsäule unter Verwendung von FM II zum Eluieren. Nach der üblichen
Aufarbeitung der geeigneten Fraktionen erhielt man 2.43 g (29% der Theorie) eines
farblosen Öls, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufen verwendet wurde.

Analog wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	Fp. [°C]
4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1-methyl-2-piperazincarbonsäure-ethylester			aus 4-(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)-2-piperazincarbonsäure-ethylester, CH ₃ I und DIEA in THF	79	AcOEt	0.58	ESI: (M+H) ⁺ = 273	farbloses Öl
4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1-(phenylmethyl)-2-piperazincarbonsäure-ethylester			aus 4-(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)-2-piperazincarbonsäure-ethylester, PhCH ₂ Br und DIEA in THF	90	NN	0.51	ESI: (M+H) ⁺ = 349	

5

Beispiel A33

4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-2-piperazincarbonsäure-ethylester

- 10 Zu der Lösung von 17.07 g (0.108 Mol) 2-Piperazincarbonsäure-ethylester in 400 ml Ethanol tropfte man unter Eiskühlung 22.0 g (0.101 Mol) Pyrokohlensäure-di-*tert.*-butylester und rührte weitere 3 Stunden unter äußerer Kühlung mit Eis. Das Lösemittel wurde, zuletzt im Vakuum, abdestilliert und der verbleibende Rückstand zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wurde
- 15 über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, der Rückstand unter Verwendung von Essigsäureethylester/Ethanol 95/5 v/v zum Eluieren säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Ausbeute: 11.798 g (42% der Theorie) einer farblosen Festsubstanz.

20 Beispiel A34

1,4-Bis-(phenylmethyl)-2-piperazincarbonsäureethylester

Zu der 40 °C warmen Lösung von 52.190 g (217.141 mMol) *N,N*-Dibenzylethylen-
diamin und 60 ml Triethylamin in 165 ml Toluol tropfte man unter kräftigem Rühren
5 die Lösung von 56.441 g (217.141 mMol) 2,3-Dibrompropansäureethylester in 55 ml
Toluol und rührte weitere 3 Stunden bei einer Badtemperatur von 80 °C. Man ließ
erkalten, filtrierte, wusch die Filtrate zweimal mit je 50 ml Wasser, dann einmal mit
100 ml gesättigter Kochsalzlösung, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte sie
im Vakuum ein. Man erhielt 73.4 g (100% der Theorie) eines farblosen, viskosen
10 Öls vom R_f 0.79 (FM MM), das ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe
verwendet wurde.

ESI-MS: $(M+H)^+ = 339$

B. Herstellung der Endverbindungen

Beispiel 1

4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbo-
nyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester (Lfd. Nr. 1)

Die Mischung aus 954.048 mg (1.6 mmol) 3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-
oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosin, 955.898 mg (1.6 mmol) 4-(4-
Piperidinyl)-1-piperazin-essigsäureethylester, 802.75 mg (2.5 mmol) TBTU, 216.208
mg (1.6 mmol) HOBt, 2.4 ml (14.02 mmol) DIEA und 8 ml THF-DMF-Gemisch (5/3
25 v/v) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde
in 50 ml gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung eingerührt, der
ausgefallene Feststoff an Kieselgel unter Verwendung von FM G zum Eluieren
säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung der geeigneten
Eluate erhielt man 283 mg (21% der Theorie) eines farblosen, amorphen Produkts
30 vom R_f 0.39 (FM G).

IR (KBr): 3405(NH, OH); 1731 (C=O) cm^{-1}

ESI: $(M-H)^- = 830/832/834(\text{Br}_2)$;

$(M+Na)^+ = 854/856/858(\text{Br}_2)$

Analog wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
3	N1	B1	C3	aus N1-CO-B1-OH, H-C3, TBTU, HOBT und DIEA in THF	71	G	0.34	ESI: (M-H) ⁻ = 858/860/862 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 882/884/886 (Br ₂)	1740 (C=O)	farblose, amorphe Substanz
5	N1	B1	C5	aus N1-CO-B1-OH, H-C5 * 2 CF ₃ CO ₂ H, TBTU, HOBT und DIEA in THF	56	G	0.36	ESI: (M-H) ⁻ = 815/817/819 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 839/841/843 (Br ₂)		farblose, amorphe Substanz
7	N1	B1	C7	aus N1-CO-B1-OH, H-C7, TBTU, HOBT und DIEA in THF	53	G	0.37	ESI: (M-H) ⁻ = 815/817/819 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 817/819/821 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 839/841/843 (Br ₂)	3421 breit (NH, OH); 1726 (C=O)	farblose, amorphe Substanz
9	N1	B1	C9	aus N1-CO-B1-OH, H-C9, TBTU, HOBT und DIEA in THF	46	G	0.40	ESI: (M-H) ⁻ = 815/817/819 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 817/819/821 (Br ₂)		farblose, amorphe Substanz
11	N1	B1	C11	aus N1-CO-B1-OH, H-C11, TBTU, HOBT und DIEA in THF	51	G	0.32	ESI: (M-H) ⁻ = 830/832/834 (Br ₂)	3317 breit (NH, OH); 1738 (C=O)	farblose, amorphe Substanz

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
12	N2	B2	C5	aus N2-CO-B2-OH, H-C5, TBTU, HOBT und DIEA in THF	96	G	0.61	ESI: (M+H) ⁺ = 830/832/834; (M+HCO ₂) ⁻ = 874/876/878 (Br ₂)	3377 breit (NH, NH ₂); 1734 (C=O)	farblose, amorphe Substanz
14	N2	B2	C11	aus N2-CO-B2-OH, H-C11, TBTU, HOBT und DIEA in THF	82	G	0.57	ESI: (M+HCO ₂) ⁻ = 889/891/893 (Br ₂)	3446 breit (NH, NH ₂); 1734 (C=O)	farblose, amorphe Substanz
15	N1	B3	C1	aus N1-CO-B3-OH, H-C1 * 3 CF ₃ CO ₂ H, TBTU, HOBT und DIEA in DMF (Chemspeed)	26			ESI: (M+H) ⁺ = 766/768 (Br)	1669 (C=O)	
16	N1	B4	C1	aus N1-CO-B4-OH, H-C1 * 3 CF ₃ CO ₂ H, TBTU, HOBT und DIEA in DMF (Chemspeed)	24			ESI: (M+H) ⁺ = 742/744/746 (Cl ₂)		
17	N1	B5	C1	aus N1-CO-B5-OH, H-C1 * 3 CF ₃ CO ₂ H, TBTU, HOBT und DIEA in DMF (Chemspeed)	37			ESI: (M+H) ⁺ = 816/818/820 (Br ₂)		

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
18	N1	B6	C1	aus N1-CO-B6- OH, H-C1 * 3 CF ₃ CO ₂ H, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	26			ESI: (M+Na) ⁺ = 788/790 (Br)		
19	N1	B7	C1	aus N1-CO-B7- OH, H-C1 * 3 CF ₃ CO ₂ H, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	18			ESI: (M+Na) ⁺ = 852/854/856 (Br ₂)		
20	N1	B8	C1	aus N1-CO-B8- OH, H-C1 * 3 CF ₃ CO ₂ H, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	13			ESI: (M+H) ⁺ = 708/710 (Cl)		
21	N1	B3	C11	aus N1-CO-B3- OH, H-C11, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	26			ESI: (M+Na) ⁺ = 788/790 (Br)		
29	N1	B9	C12	aus N1-CO-B9- OH, H-C12, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	40			ESI: (M+H) ⁺ = 724		
30	N1	B10	C5	aus N1-CO-B10- OH, H-C5, TBTU, HOBt und DIEA in DMF (Chemspeed)	66	G	0.35	ESI: (M+H) ⁺ = 661	1662 (C=O)	farblose, amorphe Substanz

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
31	N1	B10	C1	aus N1-CO-B10-OH, H-C1, TBTU, HOBT und DIEA in DMF (Chemspeed)	22			ESI: (M+H) ⁺ = 676	1734, 1660 (C=O)	farblose, amorphe Substanz
32	N1	B21	C1	aus N1-CO-B21-OH, H-C1, TBTU und NEt ₃ in THF/DMF (10/1 v/v)	13			ESI: (M-H) ⁻ = 827/829/831 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 829/831/833 (Br ₂)	1670 (C=O)	farblose, amorphe Substanz
33	N1	B2	C14	aus N1-CO-B2-OH, H-C14, TBTU und NEt ₃ in THF/DMF (1/1 v/v)	33	S	0.67	ESI: (M+H) ⁺ = 788/790/792 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 810/812/814 (Br ₂)	3435, 3373 (NH, NH ₂); 1734, 1668 (C=O)	184.6
34	N1	B1	C14	aus N1-CO-B1-OH, H-C14, TBTU und NEt ₃ in THF/DMF (1/1 v/v)	6	S	0.67	ESI: (M-H) ⁻ = 787/789/791 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 789/791/793 (Br ₂)	1653 (C=O)	141.9
37	N1	B2	C16	aus N1-CO-B2-OH, H-C16, TBTU und NEt ₃ in THF/DMF (1/1 v/v)	53	S	0.67	ESI: (M+H) ⁺ = 788/790/792 (Br ₂)	3437 (NH, NH ₂); 1653 (C=O)	farblose Kristalle
38	N1	B1	C16	aus N1-CO-B1-OH, H-C16, TBTU und NEt ₃ in THF/DMF (1/1 v/v)	32	S	0.67	ESI: (M+H) ⁺ = 789/791/793 (Br ₂)	3321 (NH, OH); 1662 (C=O)	farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
41	N1	B2	C18	aus N1-CO-B2- OH, H-C18 * AcOH, TBTU und NEt ₃ in THF/DMF (1/1 v/v)	26	G	0.35	ESI: (M+H) ⁺ = 802/804/806 (Br ₂)		farblose Kristalle
42	N1	B1	C18	aus N1-CO-B1- OH, H-C18 * AcOH, TBTU und NEt ₃ in THF/DMF (1/1 v/v)	35	G	0.47	ESI: (M+H) ⁺ = 803/805/807 (Br ₂)		farblose Kristalle
43	N1	B2	C19	aus N1-CO-B2- OH, H-C19, TBTU und NEt ₃ in THF/DMF (1/1 v/v)	52	Q	0.73	ESI: (M+H) ⁺ = 802/804/806 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 824/826/828 (Br ₂)		farblose Kristalle
44	N1	B1	C19	aus N1-CO-B1- OH, H-C19, TBTU und NEt ₃ in THF/DMF (1/1 v/v)	63	Q	0.72	ESI: (M+H) ⁺ = 803/805/807 (Br ₂)		farblose Kristalle
49	N1	B1	C22	aus N1-CO-B1- OH, H-C22, TBTU und NEt ₃ in THF/DMF (1/1 v/v)	49	G	0.44	ESI: (M-H) ⁻ = 801/803/805 (Br ₂)		farblose Kristalle
50	N1	B2	C22	aus N1-CO-B2- OH, H-C22, TBTU und NEt ₃ in THF/DMF (1/1 v/v)	70	G	0.65	ESI: (M+H) ⁺ = 802/804/806 (Br ₂)		farblose Kristalle
55	N1	B1	C26	aus N1-CO-B1- OH, H-C26, TBTU, HOBT und DIEA in THF	52	D	0.55	ESI: (M-H) ⁻ = 809/811/813 (Br ₂)		farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
56	N1	B1	C27	aus N1-CO-B1-OH, H-C27 * 2 HBr, TBTU, HOBT und DIEA in THF	54	D	0.56	ESI: (M-H) ⁻ = 809/811/813 (Br ₂)		farblose Kristalle
57	N1	B1	C28	aus N1-CO-B1-OH, H-C28, TBTU, HOBT und DIEA in THF	33	D	0.56	ESI: (M-H) ⁻ = 794/796/798 (Br ₂)		farblose Kristalle
58	N1	B1	C29	aus N1-CO-B1-OH, H-C29, TBTU, HOBT und DIEA in THF	32	D	0.57	ESI: (M-H) ⁻ = 822/824/826 (Br ₂)		farblose Kristalle
59	N1	B1	C30	aus N1-CO-B1-OH, H-C30, TBTU, HOBT und DIEA in THF	25	D	0.68	ESI: (M-H) ⁻ = 836/838/840 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 860/862/864 (Br ₂)	1716, 1662 (C=O)	farblose Kristalle
60	N1	B1	C31	aus N1-CO-B1-OH, H-C31 * 2 HCl, TBTU, HOBT und DIEA in THF	55	D	0.59	ESI: (M-H) ⁻ = 863/865/867 (Br ₂)		farblose Kristalle
61	N1	B1	C32	aus N1-CO-B1-OH, H-C32 * HCl, TBTU, HOBT und DIEA in THF	45	D	0.59	ESI: (M-H) ⁻ = 794/796/798 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 818/820/822 (Br ₂)		farblose Kristalle
62	N2	B2	C26	aus N2-CO-B2-OH, H-C26, TBTU, HOBT und DIEA in THF	62	D	0.81	ESI: (M-H) ⁻ = 822/824/826 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 846/848/850 (Br ₂)		farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
63	N2	B2	C27	aus N2-CO-B2-OH, H-C27 * 2 HBr, TBTU, HOBT und DIEA in THF	65	D	0.79	ESI: (M+Na) ⁺ = 846/848/850 (Br ₂)		farblose Kristalle
64	N2	B2	C28	aus N2-CO-B2-OH, H-C28, TBTU, HOBT und DIEA in THF	38	D	0.81	ESI: (M-H) ⁻ = 807/809/811 (Br ₂)		farblose Kristalle
65	N2	B2	C30	aus N2-CO-B2-OH, H-C30, TBTU, HOBT und DIEA in THF	54	D	0.87	ESI: (M+Na) ⁺ = 873/875/877 (Br ₂)		farblose Kristalle
66	N2	B2	C31	aus N2-CO-B2-OH, H-C31 * 2 HCl, TBTU, HOBT und DIEA in THF	50	D	0.85	ESI: (M+Na) ⁺ = 900/902/904 (Br ₂)		farblose Kristalle
67	N2	B2	C32	aus N2-CO-B2-OH, H-C32 * HCl, TBTU, HOBT und DIEA in THF	52	D	0.88	ESI: (M-H) ⁻ = 807/809/811 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 831/833/835 (Br ₂)	1723 (C=O)	farblose Kristalle
83	N1	B1	C40	aus N1-CO-B1-OH, H-C40, TBTU, HOBT und DIEA in THF	17	D	0.50	ESI: (M-H) ⁻ = 802/804/806 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 826/828/830 (Br ₂)		farblose Kristalle
84	N1	B1	C41	aus N1-CO-B1-OH, H-C41 * HCl, TBTU, HOBT und DIEA in THF	82	D	0.41	ESI: (M-H) ⁻ = 802/804/806 (Br ₂)		
87	N1	B2	C41	aus N1-CO-B2-OH, H-C41 * HCl, TBTU, HOBT und DIEA in THF	75	D	0.62	ESI: (M-H) ⁻ = 801/803/805 (Br ₂)		

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
88	N1	B2	C40	aus N1-CO-B2-OH, H-C40, TBTU, HOBt und DIEA in THF	62	D	0.52	ESI: (M+Na) ⁺ = 825/827/829 (Br ₂)		
93	N1	B2	C12	aus N1-CO-B2-OH, H-C12, TBTU, HOBt und DIEA in THF	55	D	0.47	ESI: (M-H) ⁻ = 857/859/861 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 859/861/863 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 881/883/885 (Br ₂)	1665 (C=O)	farblose Kristalle
94	N2	B2	C12	aus N2-CO-B2-OH, H-C12, TBTU, HOBt und DIEA in THF	65	D	0.49	ESI: (M-H) ⁻ = 871/873/875 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 895/897/899 (Br ₂)		farblose Kristalle
95	N1	B2	C1	aus N1-CO-B2-OH, H-C1, TBTU, HOBt und DIEA in THF	57	D	0.68	ESI: (M+H) ⁺ = 831/833/835 (Br ₂)	1665 (C=O)	farblose Kristalle
96	N2	B2	C1	aus N2-CO-B2-OH, H-C1, TBTU, HOBt und DIEA in THF	58	D	0.72	ESI: (M-H) ⁻ = 843/845/847 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 845/847/849 (Br ₂)	1658 (C=O)	farblose Kristalle
119	N1	B30	C1	aus N1-CO-B30-OH, H-C1, TBTU, HOBt und DIEA in THF	50			ESI: (M+H) ⁺ = 815/817/819 (Br ₂)		farblose Kristalle
122	N1	B7	C14	aus N1-CO-B7-OH, H-C14, TBTU und NEt ₃ in DMF	26	II	0.44	ESI: (M+H) ⁺ = 787/789/791 (Br ₂)		farblose amorphe Substanz

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
123	N1	B8	C14	aus N1-CO-B8-OH, H-C14, TBTU und NEt ₃ in DMF	28	C	0.68	ESI: (M+H) ⁺ = 665/667 (Cl)		hochviskoses Öl
124	N1	B7	C16	aus N1-CO-B7-OH, H-C16, TBTU und NEt ₃ in DMF	20	C	0.80	ESI: (M+H) ⁺ = 787/789/791 (Br ₂)		hochviskoses Öl
125	N1	B8	C16	aus N1-CO-B8-OH, H-C16, TBTU und NEt ₃ in DMF	11	II	0.58	ESI: (M+H) ⁺ = 665/667 (Cl)		farblose amorphe Substanz
128	N1	B32	C45	aus N1-CO-B32-OH, H-C45, TBTU, HOBt und NEt ₃ in DMF	4	C	0.45	ESI: (M+H) ⁺ = 703		farblose Festsubstanz
129	N1	B30	C45	aus N1-CO-B30-OH, H-C45, TBTU und DIEA in THF	19	C	0.72	ESI: (M+H) ⁺ = 815/817/819 (Br ₂)		farblose Festsubstanz
130	N1	B30	C44	aus N1-CO-B30-OH, H-C44, TBTU und DIEA in THF	18	C	0.81	ESI: (M+H) ⁺ = 815/817/819 (Br ₂)		farblose Festsubstanz
131	N1	B21	C45	aus N1-CO-B21-OH, H-C45, TBTU und DIEA in THF	14	C	0.67	ESI: (M+H) ⁺ = 829/831/833 (Br ₂)		farblose Festsubstanz
132	N1	B21	C44	aus N1-CO-B21-OH, H-C44, TBTU und DIEA in THF	24	C	0.48	ESI: (M+H) ⁺ = 829/831/833 (Br ₂)		farblose Festsubstanz
133	N1	B30	C46	aus N1-CO-B30-OH, H-C46, TBTU und DIEA in THF	16	C	0.55	ESI: (M+H) ⁺ = 815/817/819 (Br ₂)		farblose Festsubstanz
138	N1	B21	C46	aus N1-CO-B21-OH, H-C46, PyBroP und DIEA in THF	26	Q	0.65	ESI: (M+H) ⁺ = 829/831/833 (Br ₂)		farblose Festsubstanz

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
140	N1	B31	C44	aus N1-CO-B31- OH, H-C44, PyBroP und DIEA in THF	22	Q	0.57	ESI: (M+H) ⁺ = 830/832/834 (Br ₂)		farblose Fest- substanz
141	N1	B31	C46	aus N1-CO-B31- OH, H-C46, PyBroP und DIEA in THF	15	Q	0.47	ESI: (M+H) ⁺ = 830/832/834 (Br ₂)		farblose Fest- substanz
142	N1	B31	C45	aus N1-CO-B31- OH, H-C45, PyBroP und DIEA in THF	11	Q	0.59	ESI: (M+H) ⁺ = 830/832/834 (Br ₂)		farblose Fest- substanz
148	N1	B32	C44	aus N1-CO-B32- OH, H-C44, HATU und DIEA in THF	24	Q	0.50	ESI: (M+H) ⁺ = 703	1736, 1664, 1637 (C=O)	farblose Fest- substanz
149	N1	B32	C46	aus N1-CO-B32- OH, H-C46, HATU und DIEA in THF	3	Q	0.50	M ⁺ = 702		farblose Fest- substanz
151	N1	B25	C45	aus N1-CO-B25- OH, H-C45, TBTU und DIEA in THF	10	G	0.38	ESI: (M+H) ⁺ = 805/807/809 (Cl ₂)		farblose Fest- substanz
152	N1	B30	C50	aus N1-CO-B30- OH, H-C50, TBTU und DIEA in THF	21	G	0.28	ESI: (M+H) ⁺ = 815/817/819 (Br ₂)		farblose Fest- substanz
153	N1	B21	C50	aus N1-CO-B21- OH, H-C50, TBTU und DIEA in THF	34	G	0.36	ESI: (M+H) ⁺ = 829/831/833 (Br ₂)	3439 (NH); 1738, 1666, 1639 (C=O)	farblose Fest- substanz

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
154	N1	B32	C50	aus N1-CO-B32-OH, H-C50, TBTU und DIEA in THF	46	G	0.35	ESI: (M+H) ⁺ = 703	1736, 1660, 1628 (C=O)	farblose Fest-substanz
155	N1	B31	C50	aus N1-CO-B31-OH, H-C50, TBTU und DIEA in THF	30	Q	0.66	ESI: (M+H) ⁺ = 830/832/834 (Br ₂)	3458 (NH, NH ₂); 1734 (C=O)	farblose Fest-substanz
156	N1	B25	C50	aus N1-CO-B25-OH, H-C50, TBTU und DIEA in THF	29	Q	0.68	ESI: (M+H) ⁺ = 806/807/809/811 (Br ₂ , Cl)	3439 (NH); 1639 (C=O)	farblose Fest-substanz
162	N1	B5	C45	aus N1-CO-B5-OH, H-C45, TBTU und DIEA in THF/DMF (3/1 v/v)	22	C	0.69	ESI: (M+H) ⁺ = 816/818/820 (Br ₂)		farblose Fest-substanz
164	N1	B33	C5	aus N1-CO-B33-OH, H-C5, TBTU und DIEA in THF	70	C	0.79	ESI: (M+H) ⁺ = 801/803/805 (Br ₂)		farblose Fest-substanz
166	N1	B7	C45	aus N1-CO-B7-OH, H-C45, TBTU und DIEA in THF/DMF	25	C	0.69	ESI: (M+H) ⁺ = 830/832/834 (Br ₂)	1738, 1660 (C=O)	farblose Fest-substanz
167	N1	B7	C50	aus N1-CO-B7-OH, H-C50, TBTU und DIEA in THF/DMF	41	C	0.71	ESI: (M+H) ⁺ = 830/832/834 (Br ₂)	1736, 1662 (C=O)	farblose Fest-substanz

Beispiel 2

4-{1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidiny]-1-piperazin-essigsäure (Lfd. Nr. 2)

Zu der Lösung von 85.0 mg (0.102 mMol) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-*D*-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazin-essigsäureethylester in 3.5 ml Methanol gab man bei Zimmertemperatur 0.5 ml 1M wässrige Natronlauge und rührte die Mischung 1 Stunde bei einer
 5 Reaktionstemperatur von 40°C. Man entfernte das Lösemittel im Vakuum und neutralisierte dann unter äußerer Kühlung mit Eis durch Zugabe von 0.5 ml 1M Salzsäure. Man ließ 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, bevor man die ausgefallenen Kristalle sammelte. Die Mutterlauge wurde abermals eingedampft, der Rückstand zur Entfernung anorganischer Salze mit wenigen Tropfen Wasser
 10 digeriert und nach zweistündigem Stehenlassen filtriert. Die vereinigten Festkörper wurden im Vakuum getrocknet, mit Diethylether verrieben und ergaben 80.0 mg (97% der Theorie) an farblosen Kristallen.

ESI-MS: $(M+Na)^+ = 826/828/830$ (Br_2)

$(M-H)^- = 802/804/806$ (Br_2)

15

Entsprechend wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C erhalten:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
4	N1	B1	C4	aus N1-CO-B1-C3 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	88	G	0.02	ESI: $(M-H)^- = 802/804/806$ (Br_2); $(M+Na)^+ = 826/828/830$ (Br_2)		farblose Kristalle
6	N1	B1	C6	aus N1-CO-B1-C5 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	88	G	0.02	ESI: $(M-H)^- = 801/803/805$ (Br_2); $(M+H)^+ = 803/805/807$ (Br_2); $(M+Na)^+ = 825/827/829$ (Br_2)	3420 (NH, OH), 1734, 1653 (C=O)	farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
8	N1	B1	C8	aus N1-CO-B1-C7 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	96	G	0.02	ESI: (M-H) ⁻ = 787/789/791 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 811/813/815 (Br ₂)	3420 (NH, OH), 1709, 1653 (C=O)	farblose Kristalle
10	N1	B1	C10	aus N1-CO-B1-C9 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	72	G	0.03	ESI: (M-H) ⁻ = 787/789/791 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 811/813/815 (Br ₂)	3413 (NH, OH), 1707, 1653 (C=O)	farblose Kristalle
13	N2	B2	C6	aus N2-CO-B2-C5 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	78	G	0.04	ESI: (M-H) ⁻ = 814/816/818 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 816/818/820 (Br ₂); (M+HCO ₂) ⁻ = 859/861/863 (Br ₂)	3431 (NH, NH ₂); 1653 (C=O)	farblose Kristalle
22	N1	B3	C2	aus N1-CO-B3-C1 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	97			ESI: (M+H) ⁺ = 738/740 (Br)	3425 (NH), 1659, 1632 (C=O)	farblose Kristalle
23	N1	B4	C2	aus N1-CO-B4-C1 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	99			ESI: (M+Cl) ⁻ = 748/750/752/754 (Cl ₂); (M+Na) ⁺ = 736/738/740 (Cl ₂)	3419 (NH), 1655, 1628 (C=O)	farblose Kristalle
24	N1	B5	C2	aus N1-CO-B5-C1 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	98			ESI: (M+Cl) ⁻ = 822/824/826/828 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 810/812/814 (Br ₂)	3419 (NH), 1655, 1635 (C=O)	farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
25	N1	B6	C2	aus N1-CO-B6-C1 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	98			ESI: (M+Cl) ⁻ = 772/774/776 (Br); (M+Na) ⁺ = 760/762 (Br)	3427 (NH), 1630 (C=O)	farblose Kristalle
26	N1	B7	C2	aus N1-CO-B7-C1 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	99			ESI: (M+Cl) ⁻ = 836/838/840/842 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 824/826/828 (Br ₂)	3419 (NH), 1655, 1635 (C=O)	farblose Kristalle
27	N1	B8	C2	aus N1-CO-B8-C1 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	89			ESI: (M+Cl) ⁻ = 714/716/718 (Cl); (M+Na) ⁺ = 702/704 (Cl)	3419 (NH), 1655, 1635 (C=O)	farblose Kristalle
28	N1	B3	C4	aus N1-CO-B3-C11 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	97			ESI: (M+Cl) ⁻ = 772/774/776 (Br); (M+Na) ⁺ = 760/762 (Br)	3416 (NH), 1655, 1635 (C=O)	farblose Kristalle
35	N1	B2	C15	aus N1-CO-B2-C14 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	78	T	0.46	ESI: (M+Na) ⁺ = 796/798/800 (Br ₂)	3339 (NH, NH ₂); 1653 (C=O)	farblose Kristalle
36	N1	B1	C15	aus N1-CO-B1-C14 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	78	T	0.42	ESI: (M-H) ⁻ = 773/775/779 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 775/777/779 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 797/799/801 (Br ₂)		farblose Kristalle
39	N1	B2	C17	aus N1-CO-B2-C16 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	76	T	0.46	ESI: (M-H) ⁻ = 772/774/776 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 796/798/800 (Br ₂)	3429 (NH, NH ₂); 1653 (C=O)	farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
40	N1	B1	C17	aus N1-CO-B1-C16 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	70	T	0.42	ESI: (M-H) ⁻ = 773/775/777 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 797/799/801 (Br ₂)	3420 (NH, OH); 1653 (C=O)	farblose Kristalle
45	N1	B2	C20	aus N1-CO-B2-C18 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	96			ESI: (M-H) ⁻ = 786/788/790 (Br ₂)		farblose Kristalle
46	N1	B1	C20	aus N1-CO-B1-C18 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	97			ESI: (M-H) ⁻ = 787/789/791 (Br ₂)		farblose Kristalle
47	N1	B1	C21	aus N1-CO-B1-C19 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	86			ESI: (M-H) ⁻ = 787/789/791 (Br ₂)		farblose Kristalle
48	N1	B2	C21	aus N1-CO-B2-C19 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	2			ESI: (M-H) ⁻ = 786/788/790 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 810/812/814 (Br ₂)		farblose Kristalle
51	N1	B1	C23	aus N1-CO-B1-C22 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	12			ESI: (M-H) ⁻ = 787/789/791 (Br ₂)		farblose amorphe Substanz
52	N1	B2	C23	aus N1-CO-B2-C22 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	14			ESI: (M+H) ⁺ = 788/790/792 (Br ₂)		farblose amorphe Substanz
53	N1	B10	C6	aus N1-CO-B10-C5 mit aq. 1M LiOH, dann aq. Zitronensäure	36			ESI: (M+H) ⁺ = 647		farblose amorphe Substanz

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
54	N1	B10	C2	aus N1-CO-B10-C1 mit aq. 1M LiOH, dann aq. Zitronensäure	21			ESI: (M+H) ⁺ = 648	1711, 1639 (C=O)	farblose Kristalle
68	N1	B1	C33	aus N1-CO-B1-C26 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	77	I	0.51	ESI: (M-H) ⁻ = 781/783/785 (Br ₂)	1655 (C=O)	farblose Kristalle
69	N1	B1	C34	aus N1-CO-B1-C27 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	75	I	0.50	ESI: (M-H) ⁻ = 781/783/785 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 805/807/809 (Br ₂)	1637 (C=O)	farblose Kristalle
70	N1	B1	C35	aus N1-CO-B1-C28 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	82	I	0.52	ESI: (M-H) ⁻ = 780/782/784 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 804/806/808 (Br ₂)		farblose Kristalle
71	N1	B1	C36	aus N1-CO-B1-C29 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	76	I	0.54	ESI: (M-H) ⁻ = 794/796/798 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 818/820/822 (Br ₂)	1658 (C=O)	farblose Kristalle
72	N1	B1	C37	aus N1-CO-B1-C30 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	75	I	0.53	ESI: (M-H) ⁻ = 808/810/812 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 832/834/836 (Br ₂)	1707, 1659 (C=O)	farblose Kristalle
73	N1	B1	C38	aus N1-CO-B1-C31 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	73	I	0.47	ESI: (M-H) ⁻ = 849/851/853 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 873/875/877 (Br ₂)		farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
74	N1	B1	C39	aus N1-CO-B1-C32 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	68	I	0.49	ESI: (M-H) ⁻ = 780/782/784 (Br ₂)	1711, 1657 (C=O)	farblose Kristalle
75	N2	B2	C33	aus N2-CO-B2-C26 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	82	I	0.55	ESI: (M-H) ⁻ = 794/796/798 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 818/820/822 (Br ₂)		farblose Kristalle
76	N2	B2	C34	aus N2-CO-B2-C27 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	76	I	0.54	ESI: (M-H) ⁻ = 794/796/798 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 818/820/822 (Br ₂)	1709, 1637 (C=O)	farblose Kristalle
77	N2	B2	C35	aus N2-CO-B2-C28 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	76	I	0.54	ESI: (M-H) ⁻ = 793/795/797 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 817/819/821 (Br ₂)	1657 (C=O)	farblose Kristalle
78	N2	B2	C37	aus N2-CO-B2-C30 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	86	I	0.56	ESI: (M-H) ⁻ = 821/823/825 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 845/847/849 (Br ₂)		farblose Kristalle
79	N2	B2	C38	aus N2-CO-B2-C31 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	77	I	0.56	ESI: (M-H) ⁻ = 862/864/866 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 886/888/890 (Br ₂)		farblose Kristalle
80	N2	B2	C39	aus N2-CO-B2-C32 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	71	I	0.57	ESI: (M-H) ⁻ = 793/795/797 (Br ₂)	1711 (C=O)	farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
82	N2	B11	C2	aus N2-CO-B11-C1 mit aq. 0.1M LiOH, dann aq. 0.1M HCl	83			ESI: (M+H) ⁺ = 696		farblose, amorphe Substanz
85	N1	B1	C42	aus N1-CO-B1-C40 mit aq. 0.1M LiOH, dann aq. 0.1M HCl	97	O	0.12	ESI: (M-H) ⁻ = 788/790/792 (Br ₂)		farblose Kristalle
86	N1	B1	C43	aus N1-CO-B1-C41 mit aq. 0.1M LiOH, dann aq. 0.1M HCl	82	O	0.16	ESI: (M-H) ⁻ = 788/790/792 (Br ₂)		farblose Kristalle
89	N1	B2	C43	aus N1-CO-B2-C41 mit aq. 0.1M LiOH, dann aq. 0.1M HCl	76	D	0.15	ESI: (M-H) ⁻ = 787/789/791 (Br ₂)		farblose Kristalle
90	N1	B2	C42	aus N1-CO-B2-C40 mit aq. 0.1M LiOH, dann aq. 0.1M HCl	86	D	0.16	ESI: (M-H) ⁻ = 787/789/791 (Br ₂)		farblose Kristalle
91	N1	B2	C4	aus N1-CO-B2-C11 mit aq. 0.1M LiOH, dann aq. 0.1M HCl	86	M	0.24	ESI: (M-H) ⁻ = 801/803/805 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 803/805/807 (Br ₂)	1653 (C=O)	farblose Kristalle
92	N2	B2	C4	aus N2-CO-B2-C11 mit aq. 0.1M LiOH, dann aq. 0.1M HCl	69	M	0.31	ESI: (M-H) ⁻ = 815/817/819 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 839/841/843 (Br ₂)		farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
97	N1	B2	C2	aus N1-CO-B2-C1 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	61	D	0.06	ESI: (M-H) ⁻ = 801803/805 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 825/827/829 (Br ₂)	1653 (C=O)	farblose Kristalle
98	N2	B2	C2	aus N2-CO-B2-C1 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	73	D	0.05	ESI: (M-H) ⁻ = 815/817/819 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 817/819/821 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 839/841/843 (Br ₂)		farblose Kristalle
120	N1	B30	C2	aus N1-CO-B30-C1 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	40			ESI: (M-H) ⁻ = 785/787/789 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 787/789/791 (Br ₂)		farblose amorphe Substanz
121	N1	B30	C4	aus N1-CO-B30-C11 mit aq. 1M NaOH, dann aq. 1M HCl	48			ESI: (M-H) ⁻ = 785/787/789 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 787/789/791 (Br ₂)		farblose amorphe Substanz
126	N1	B7	C15	aus N1-CO-B7-C14 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	77	C	0.00	ESI: (M+H) ⁺ = 773/775/777 (Br ₂)		farblose Festsubstanz
127	N1	B8	C15	aus N1-CO-B8-C14 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	100	C	0.00	ESI: (M+H) ⁺ = 651/657 (Cl)		farblose Festsubstanz
134	N1	B30	C47	aus N1-CO-B30-C45 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	68	KK	0.25	ESI: (M+H) ⁺ = 787/789/791 (Br ₂)		farblose Festsubstanz

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
135	N1	B30	C48	aus N1-CO-B30-C44 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	29	KK	0.14	ESI: (M+H) ⁺ = 787/789/791 (Br ₂)		farblose Fest-substanz
136	N1	B30	C49	aus N1-CO-B30-C46 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	78	KK	0.10	ESI: (M-H) ⁻ = 785/787/789 (Br ₂)		farblose Fest-substanz
137	N1	B21	C47	aus N1-CO-B21-C45 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	81	KK	0.24	ESI: (M+H) ⁺ = 801/803/805 (Br ₂)		farblose Fest-substanz
139	N1	B21	C48	aus N1-CO-B21-C44 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	51	KK	0.11	ESI: (M+H) ⁺ = 801/803/805 (Br ₂)		farblose Fest-substanz
143	N1	B31	C48	aus N1-CO-B31-C44 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	74	KK	0.11	ESI: (M+H) ⁺ = 802/804/806 (Br ₂)		farblose Fest-substanz
145	N1	B31	C47	aus N1-CO-B31-C45 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	72	KK	0.23	ESI: (M+H) ⁺ = 802/804/806 (Br ₂)		farblose Fest-substanz
146	N1	B31	C49	aus N1-CO-B31-C46 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	62	KK	0.07	ESI: (M+H) ⁺ = 802/804/806 (Br ₂)		farblose Fest-substanz
147	N1	B21	C49	aus N1-CO-B21-C46 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	92	KK	0.08	ESI: (M+H) ⁺ = 801/803/805 (Br ₂)		farblose Fest-substanz

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
150	N1	B32	C47	aus N1-CO-B32-C45 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	17	KK	0.14	ESI: (M+H) ⁺ = 675		farblose Fest- substanz
157	N1	B21	C51	aus N1-CO-B21-C50 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	75	Q	0.35	ESI: (M+H) ⁺ = 801/803/805 (Br ₂)		farblose amorphe Substanz
158	N1	B32	C51	aus N1-CO-B32-C50 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	20	KK	0.13	ESI: (M-H) ⁻ = 673; (M+H) ⁺ = 675		farblose amorphe Substanz
159	N1	B31	C51	aus N1-CO-B31-C50 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	91	OO	0.60	ESI: (M+H) ⁺ = 802/804/806 (Br ₂)		farblose amorphe Substanz
160	N1	B25	C51	aus N1-CO-B25-C50 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	82	Q	0.25	ESI: (M+H) ⁺ = 777/779/781/783 (BrCl ₂)		farblose amorphe Substanz
161	N1	B30	C51	aus N1-CO-B30-C50 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	73	Q	0.32	ESI: (M+H) ⁺ = 787/789/791 (Br ₂)		farblose amorphe Substanz
163	N1	B25	C47	aus N1-CO-B25-C45 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	90	KK	0.17	ESI: (M+H) ⁺ = 777/779/781/783 (BrCl ₂)		farblose amorphe Substanz
165	N1	B33	C6	aus N1-CO-B33-C5 mit aq. 1M LiOH, dann aq. 1M HCl	78	KK	0.16	ESI: (M+H) ⁺ = 787/789/791 (Br ₂)		farblose Fest- substanz

Beispiel 3

4-{1-[3-(1-Naphthyl)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-alanyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäureethylester (Lfd. Nr. 81)

Eine Tetrahydrofuran-Lösung (20 ml) von 380.0 mg (0.84 mmol) 4-{1-[3-(1-Naphthyl)-D-alanyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäureethylester wurde über einen Zeitraum von 40 Minuten zu einer auf -5 °C gekühlten und gerührten Suspension von 149.356 mg (0.91 mmol) CDT in 10 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 Stunde bei -5 °C und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und mit der Suspension von 206.075 mg (0.84 mmol) 3-(4-Piperidiny)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 10 ml DMF versetzt. Um eine homogene Mischung zu erhalten, wurde das Tetrahydrofuran bei Normaldruck abdestilliert, nochmals 15 ml DMF zugegeben und das Gemisch anschließend 2 Stunden auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand unter Verwendung einer im Hause entwickelten Gradientenmethode mittels Mischungen aus Dichlormethan, Methanol und konz. Ammoniak an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt, entsprechende Fraktionen mit Ether verrieben und der anfallende Feststoff (450.0 mg; 74% der Theorie) abgenutscht und getrocknet.

ESI-MS: (M+H)⁺ = 724

Beispiel 4

(*R,S*)-4-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure (Lfd. Nr. 99)

Diese und die nachfolgenden Synthesen wurden vom Syntheseroboter Chemspeed ASW2000 (Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Schweiz) durchgeführt.

Ansatz:

AGV 1: 118.862 mg (0.200 mMol) (*R,S*)-2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-

(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-4-oxobutansäure in
3 ml THF;

AGV 2: 51.073 mg (0.200 mMol) 4-(4-Piperidiny)-1-piperazinessigsäureethylester in
2 ml THF;

5 AGV 3: 64.220 mg (0.200 mMol) TBTU in 2 ml DMF;

AGV 4: 1.00 ml (1.00 mMol) Triethylamin;

AGV 5: 1.00 ml 4M Natronlauge;

AGV 6: 1.00 ml 4M Salzsäure;

AGV 7: 6 ml THF.

10

Die AGV 1 bis 4 wurden entsprechend positioniert, dann vom Roboter zusammen-
pipettiert und 8 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die Reaktionsgemische
wurden eingedampft, mit je 7 ml Essigsäureethylester versetzt, die entstandenen
Lösungen jeweils mit 10 ml 10%-iger wässriger Kaliumcarbonat-Lösung und mit 6
15 ml Wasser gewaschen und abermals vom Lösemittel befreit. Die Rückstände
wurden jeweils in AGV 7 gelöst und nach Zugabe von AGV 5 sechs Stunden bei
Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionsgemische wurden jeweils durch Zugabe
von AGV 6 neutralisiert, danach eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde in je
1.9 ml DMF gelöst und auf eine Mikrotiterplatte gegeben. Die Proben wurden jeweils
20 an einer HPLC-MS-Anlage ((Agilent Technologies, Agilent 1100 Series Modules and
Systems for HPLC and LC/MS) getrennt, die interessierenden Produkte massen-
gesteuert gesammelt. Die Endprodukte wurden gefriergetrocknet.

Ausbeute: 26.0 mg (15% der Theorie).

ESI-MS: (M-H)⁻ = 800/802/804 (Br₂)

25

(M+H)⁺ = 802/804/806 (Br₂)

Analog wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel N-B-C
erhalten:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	MS
100	N1	B12	C2	Kupplung von N1-CO-B12-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	8	ESI: (M-H) ⁻ = 803/805/807 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 805/807/809 (Br ₂)

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	MS
101	N5	B13	C2	Kupplung von N5-CO-B13-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	6	ESI: (M+H) ⁺ = 682
102	N1	B14	C2	Kupplung von N1-CO-B14-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	6	ESI: (M+H) ⁺ = 767
103	N1	B15	C2	Kupplung von N1-CO-B15-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	6	ESI: (M+H) ⁺ = 673
104	N1	B16	C2	Kupplung von N1-CO-B16-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	6	ESI: (M-H) ⁻ = 735/737 (Br); (M+H) ⁺ = 737/739 (Br)
105	N1	B17	C2	Kupplung von N1-CO-B17-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	10	ESI: (M+H) ⁺ = 699
106	N1	B18	C2	Kupplung von N1-CO-B18-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: (M+H) ⁺ = 689
107	N1	B19	C2	Kupplung von N1-CO-B19-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: (M-H) ⁻ = 712/714/716 (Cl ₂); (M+H) ⁺ = 714/716/718 (Cl ₂)
108	N1	B20	C2	Kupplung von N1-CO-B20-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: (M+H) ⁺ = 767
109	N1	B21	C2	Kupplung von N1-CO-B21-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	13	ESI: (M-H) ⁻ = 799/801/803 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 801/803/805 (Br ₂)
110	N1	B22	C2	Kupplung von N1-CO-B22-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: (M+H) ⁺ = 865/867/869/871 (Br ₃)
111	N1	B23	C2	Kupplung von N1-CO-B23-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	12	ESI: (M+H) ⁺ = 691

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	MS
112	N1	B24	C2	Kupplung von N1-CO-B24-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	2	ESI: $(M+H)^+ = 699/701/703$ (Cl ₂)
113	N1	B25	C2	Kupplung von N1-CO-B25-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: $(M+H)^+ = 777/779/781$ (Br, Cl ₂)
114	N1	B26	C2	Kupplung von N1-CO-B26-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	3	ESI: $(M+H)^+ = 681$
115	N1	B27	C2	Kupplung von N1-CO-B27-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: $(M-H)^- = 671$; $(M+H)^+ = 673$
116	N1	B28	C2	Kupplung von N1-CO-B28-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: $(M+H)^+ = 685$
117	N6	B21	C2	Kupplung von N6-CO-B21-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	3	ESI: $(M+H)^+ = 837/839/841$ (Br ₂)
118	N1	B29	C2	Kupplung von N1-CO-B29-OH mit H-C1 und anschließende Verseifung mit aq. NaOH	4	ESI: $(M+H)^+ = 699/701/703$ (Cl ₂)

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten:

5

Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

10 Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff 1.0 mg

Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatine kapseln	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

5 Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

10 Beispiel II

Inhalationslösung für Respimat[®] mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

15 1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Benzalkoniumchlorid	0.002 mg
Dinatriumedetat	0.0075 mg
Wasser gereinigt ad	15.0 μ l

20

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat[®]-Kartuschen abgefüllt.

25 Beispiel III

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

30 1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1 g
Natriumchlorid	0.18 g
Benzalkoniumchlorid	0.002 g
Wasser gereinigt ad	20.0 ml

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

5 Beispiel IVTreibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

10 1 Hub enthält:

Wirkstoff 1.0 mg

Lecithin 0.1%

Treibgas ad 50.0 μ l15 Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

20 Beispiel VNasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

25 Wirkstoff 1.0 mg
Natriumchlorid 0.9 mg
Benzalkoniumchlorid 0.025 mg
Dinatriumedetat 0.05 mg
Wasser gereinigt ad 0.1 ml

30

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel VIInjektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

- 5 Zusammensetzung:
- | | |
|---------------------|--------|
| Wirksubstanz | 5 mg |
| Glucose | 250 mg |
| Human-Serum-Albumin | 10 mg |
| Glykofurol | 250 mg |
- 10 Wasser für Injektionszwecke ad 5 ml

Herstellung:

- Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf
- 15 Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel VIIInjektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

- 20 Zusammensetzung:
- | | |
|---|--------|
| Wirksubstanz | 100 mg |
| Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4 | 12 mg |
| Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 2 mg |
- 25 Natriumchlorid 180 mg
- | | |
|---------------------|-------|
| Human-Serum-Albumin | 50 mg |
| Polysorbat 80 | 20 mg |
- Wasser für Injektionszwecke ad 20 ml

- 30 Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen

auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel VIII

5 Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	10 mg
	Mannit	300 mg
10	Human-Serum-Albumin	20 mg

Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen;
15 in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

	Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
	Mannit	200 mg
20	Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; in
25 Ampullen abfüllen.

Beispiel IX

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

30 Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	20 mg
	Lactose	120 mg
	Maisstärke	40 mg
	Magnesiumstearat	2 mg

Povidon K 25 18 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen
5 Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer
Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel X

10 Kapseln mit 20 mg Wirksubstan

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	20 mg
	Maisstärke	80 mg
15	Kieselsäure. hochdispers	5 mg
	Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesium-
20 stearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln
Grösse 3 abfüllen.

Beispiel XI

25 Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstan

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	50 mg
	Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

30

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen
Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen
ausgiessen.

Beispiel XIIInjektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

5

Zusammensetzung:

Wirksubstanz 10 mg

Mannitol 50 mg

Human-Serum-Albumin 10 mg

10 Wasser für Injektionszwecke ad 1 ml

Herstellung:

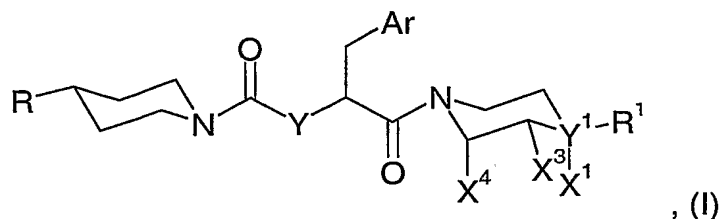
Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen;

15 unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Patentansprüche

1. Carbonsäuren und Ester der allgemeinen Formel

5



in der

10 R einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza-, Triaza- oder *S,S*-Dioxidothiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft und

15

durch eine jeweils von zwei Stickstoffatomen flankierte Carbonylgruppe oder Sulfonylgruppe charakterisiert sind,

20

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch je eine Alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl- oder 1,3-Thiazolyl-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25

und wobei die Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

30

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl-, oder 1,3-Thiazolyl-Gruppen sowie benzo-, pyrido- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyl-

amino-, Phenyl-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyano-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluor-
5 methylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Ar eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Tetrahydro-1-naphthyl, Tetrahydro-
10 2-naphthyl-, 1*H*-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1*H*-indol-3-yl-, 1-Formyl-1*H*-indol-3-yl-, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl-, 1*H*-Indazol-3-yl-, 1-Methyl-1*H*-indazol-3-yl-, Benzo[b]furyl-, 2,3-Dihydrobenzo[b]furyl-, Benzo[b]thienyl, Pyridinyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe,

15 wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, C₃₋₈-Cycloalkylgruppen, Phenylalkylgruppen, Alkenyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylamino-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-,
20 Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyano-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25 Y die Methylen- oder die -NH-Gruppe,

Y¹ das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

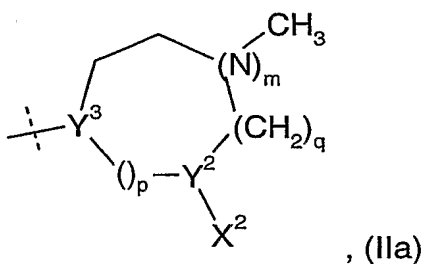
X¹ das freie Elektronenpaar, wenn Y¹ das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y¹
30 das Kohlenstoffatom ist, das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

X³ und X⁴ jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer, jedoch auch höchstens einer der Reste X^1 , X^2 , X^3 oder X^4 eine gegebenenfalls veresterte Carbonsäurefunktion enthält,

5 und

R^1 einen Rest der allgemeinen Formel



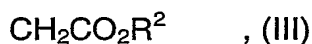
10

in der

Y^2 das Kohlenstoff- oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

15 Y^3 , das von Y^1 stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel



20

in der

R^2 das Wasserstoffatom oder einen C_{1-5} -Alkylrest darstellt,

25 oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

m die Zahlen 0 oder 1,

30

p die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

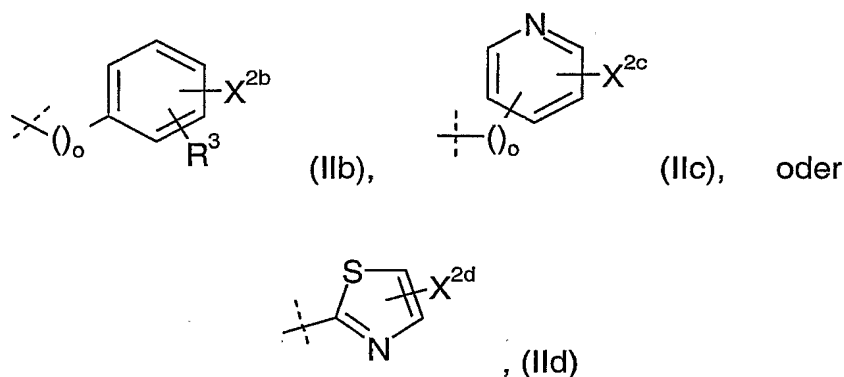
q die Zahlen 0, 1 oder 2,

5 wobei die Summe von m, p und q die Werte 1, 2 oder 3 annehmen kann,

bedeuten,

oder einen der Reste (IIb), (IIc) oder (IId)

10



15 worin

X^{2b} , X^{2c} und X^{2d} jeweils das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

20 o die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R^3 das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Acetyl- oder Cyanogruppe darstellen,

25

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten und geradkettig oder verzweigt sein können, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5 2. Carbonsäuren und Ester der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza-, Triaza- oder *S,S*-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

10 wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft und

durch eine jeweils von zwei Stickstoffatomen flankierte Carbonylgruppe oder Sulfonylgruppe charakterisiert sind,

15

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl- oder 1,3-Thiazolylgruppe substituiert sein können,

20 und wobei die Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

25 wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl-, oder 1,3-Thiazolylgruppen sowie benzo-, pyrido- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Amino-, Cyano- oder Acetylaminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

30 Ar eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl oder 2,3-Dihydrobenzo[b]fur-5-yl-Gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch

Alkylgruppen, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Aminocarbo-
nyl-, Acetyl- oder Cyanogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und
die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5 Y die Methylen- oder die NH-Gruppe,

Y¹ das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

10 X¹ ein freies Elektronenpaar, wenn Y¹ das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y¹
das Kohlenstoffatom ist, das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem
niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

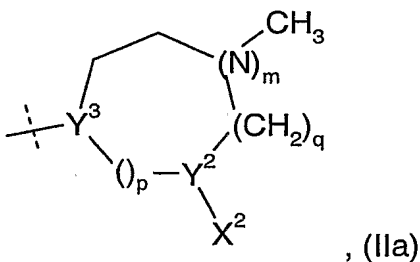
X³ und X⁴ jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem niederen
aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

15

mit der Maßgabe, dass mindestens einer, jedoch auch höchstens einer der Reste
X¹, X², X³ oder X⁴ eine gegebenenfalls veresterte Carbonsäurefunktion enthält, und

R¹ einen Rest der allgemeinen Formel

20

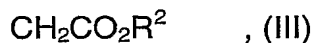


in der

25 Y² das Kohlenstoffatom oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoff-
atom,

Y³, das von Y¹ stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

30 X² eine Gruppe der allgemeinen Formel



in der

5

R^2 das Wasserstoffatom oder einen C_{1-5} -Alkylrest darstellt,

oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die
gegebenenfalls mit einem niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäure-
gruppe,

10

m die Zahlen 0 oder 1,

p die Zahlen 0, 1 oder 2 und

15

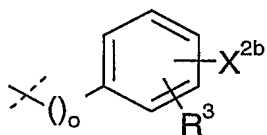
q die Zahlen 0, 1 oder 2,

wobei die Summe von m, p und q die Werte 1 oder 2 annehmen kann,

20

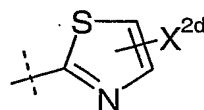
bedeuten,

oder einen der Reste



(IIb),

oder



, (IIc)

25

worin

X^{2b} und X^{2d} jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit einem
niederen aliphatischen Alkohol veresterte Carbonsäuregruppe,

30

o die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R^3 das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe darstellen,

5 wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können,

10 bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

3. Carbonsäuren und Ester der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

15

R einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza-, Triaza- oder *S,S*-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

20

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft und

durch eine jeweils von zwei Stickstoffatomen flankierte Carbonylgruppe oder Sulfonylgruppe charakterisiert sind,

25

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können,

und wobei die Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

30

wobei die in R enthaltenen Phenylgruppen sowie benzo-, pyrido- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die

Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Ar eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl oder 2,3-Dihydrobenzo[b]fur-5-yl-Gruppe,

5

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy- oder Aminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden
10 sein können,

Y die Methylen- oder -NH-Gruppe,

Y¹ das Kohlenstoff- oder Stickstoffatom,

15

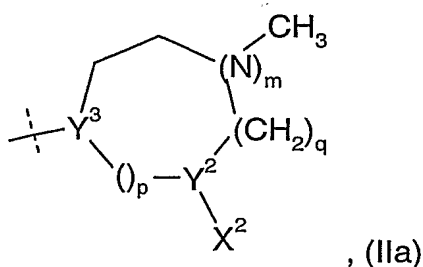
X¹ ein freies Elektronenpaar, wenn Y¹ das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y¹ das Kohlenstoffatom ist, das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

20 X³ und X⁴ jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer, jedoch auch höchstens einer der Reste X¹, X², X³ oder X⁴ eine gegebenenfalls veresterte Carbonsäurefunktion enthält, und

25

R¹ einen Rest der allgemeinen Formel



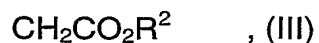
30 in der

Y^2 das Kohlenstoff- oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

Y^3 , das von Y^1 stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

5

X^2 eine Gruppe der allgemeinen Formel



10

in der

R^2 das Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten C_{1-4} -Alkylrest darstellt,

15

oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

m die Zahlen 0 oder 1,

20

p die Zahlen 0, 1 oder 2 und

q die Zahlen 0, 1 oder 2,

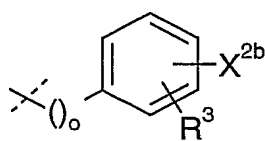
wobei die Summe von m , p und q die Werte 1 oder 2 annehmen kann,

25

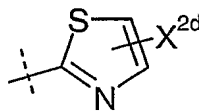
bedeuten,

oder einen der Reste

30



(IIb), oder



, (IIc)

worin

X^{2b} und X^{2d} jeweils das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

5

o die Zahlen 0, 1 oder 2 und

R^3 das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe

10

darstellen,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und geradkettig oder verzweigt sein können,

15

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

20 4. Carbonsäuren und Ester der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R die 3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3*H*)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 1,3-Dihydro-2(2*H*)-oxoimidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl-, 2-Oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl- oder 3,4-Dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl-Gruppe,

25

Ar die 3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl-, 4-Amino-3,5-dibromphenyl-, 4-Brom-3,5-dimethylphenyl-, 3,5-Dichlor-4-methylphenyl-, 3,4-Dibromphenyl-, 3-Brom-4,5-dimethylphenyl-, 3,5-Dibrom-4-methylphenyl-, 3-Chlor-4-methylphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 1-Naphthyl-, 3,5-Dibrom-4-fluorphenyl-, 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl-, 3,4,5-Trimethylphenyl-, 3-(Trifluormethyl)-phenyl-, 3,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl-, 4-Amino-3,5-dichlorphenyl-, 2,4-Bis-(trifluormethyl)-phenyl-, 3,4,5-Tribromphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 3,4-Dichlorphenyl-, 4-Brom-3,5-dichlorphenyl-, 2-Naphthyl-, 2,3-Dihydrobenzo[*b*]fur-5-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-

30

1-naphthyl- oder 2,3-Dichlorphenylgruppe,

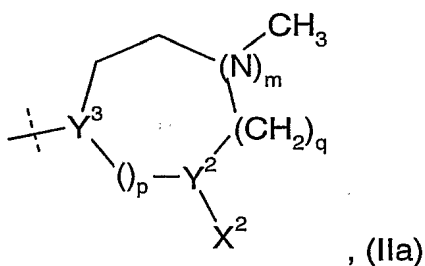
Y die Methylen- oder die -NH-Gruppe,

5 Y¹ das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X¹ ein freies Elektronenpaar, wenn Y¹ das Stickstoffatom bedeutet, oder, sofern Y¹ das Kohlenstoffatom ist, das Wasserstoffatom, die Carbonsäure- oder die Methoxycarbonylgruppe und

10

R¹ einen Rest der allgemeinen Formel

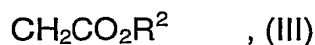


15 in der

Y² das Kohlenstoffatom oder, sofern m den Wert 0 annimmt, auch das Stickstoffatom,

20 Y³, das von Y¹ stets verschieden ist, das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom,

X² eine Gruppe der allgemeinen Formel



25

in der

R² das Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten C₁₋₄-Alkylrest darstellt,

30

oder, sofern Y^2 das Kohlenstoffatom ist, auch das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

m die Zahlen 0 oder 1,

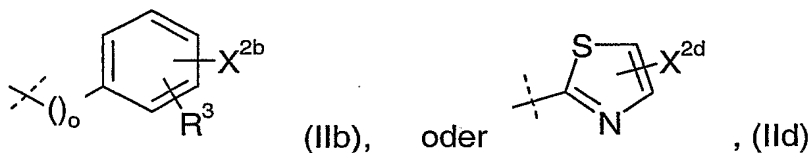
5

p und q jeweils die Zahlen 0, 1 oder 2,

wobei die Summe von m, p und q die Werte 1 oder 2 annehmen kann,

10 bedeuten,

oder einen der Reste



15

worin

X^{2b} das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol oder Ethanol veresterte Carbonsäuregruppe,

20

X^{2d} das Wasserstoffatom oder die gegebenenfalls mit Methanol veresterte Carbonsäuregruppe,

o die Zahlen 0, 1 oder 2 und

25

R^3 das Wasserstoffatom oder die Trifluormethylgruppe darstellen,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und geradkettig oder verzweigt sein können,

30

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

5. Folgende Carbonsäuren und Ester der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- 5
- (1) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl}-4-piperidinyl)-1-piperazinessigsäureethylester,
- 10
- (2) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl}-4-piperidinyl)-1-piperazinessigsäure,
- (3) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl}-1-piperazinyl)-1-piperidinessigsäure-1,1-dimethylethylester,
- 15
- (4) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl}-1-piperazinyl)-1-piperidinessigsäure
- 20
- (5) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester,
- (6) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,
- 25
- (7) *endo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl}-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäureethylester,
- (8) *endo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl}-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäure,
- 30
- (9) *exo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl}-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäureethylester,
- (10) *exo*-4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperi-

dinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperaziny]-cyclohexancarbonsäure,

- (11) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperaziny]-1-piperidinessigsäureethylester,

5

- (12) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester,

- 10 (13) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,

- (14) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperaziny]-1-piperidinessigsäureethylester,

15

- (15) 4-{1-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

20

- (16) 4-{1-[3,5-Dichlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

- 25 (17) 4-{1-[3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

- (18) 4-{1-[3-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

30

- (19) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,

- (20) 4-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-ethylester,
- 5
- (21) 4-{4-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäureethylester,
- 10
- (22) 4-{1-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- (23) 4-{1-[3,5-Dichlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- 15
- (24) 4-{1-[3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- (25) 4-{1-[3-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-4,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- 20
- (26) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- 25
- (27) 4-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- (28) 4-{4-[4-Brom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure,
- 30
- (29) 4-{1-[3,4-Difluor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-1,1-dimethylethylester,

- (30) 1'-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-
D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäuremethylester,
- (31) 4-{1-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-
D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,
- (32) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-
oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazin-
essigsäureethylester,
- (33) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-
1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-
2-carbonsäuremethylester,
- (34) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,
- (35) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-
1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-
carbonsäure,
- (36) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,
- (37) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-
1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbon-
säuremethylester,
- (38) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,
- (39) 1-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-
1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-(*R*)-pyrrolidin-2-
carbonsäure,

- (40) 1'-[1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl)-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,
- 5 (41) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl)-(*R*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester,
- (42) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl)-(*R*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester,
- 10 (43) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl)-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester,
- 15 (44) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl)-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester,
- (45) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl)-(*R*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,
- 20 (46) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl)-(*R*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,
- (47) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl)-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,
- 25 (48) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl)-(*S*)-[1,4']bipiperidinyl-2-carbonsäure,
- 30 (49) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl)-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäuremethylester,
- (50) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperi-

dinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäuremethylester,

- (51) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäure,

5

- (52) 1'-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidinyl-4'-carbonsäure,

- (53) 1'-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-essigsäure,

10

- (54) 4-{1-[*N*-[[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

- 15 (55) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-benzoesäureethylester,

- (56) 3-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-benzoesäureethylester,

20

- (57) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-benzoesäuremethylester,

- (58) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinylmethyl}-benzoesäureethylester,

25

- (59) 4-{2-[1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-ethyl}-benzoesäureethylester,

- 30 (60) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-benzoesäuremethylester,

- (61) 3-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-benzoesäuremethylester,

- (62) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäureethyl-
5 ester,
- (63) 3-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäureethyl-
ester,
- 10 (64) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure-
methylester,
- 15 (65) 4-{2-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzo-
diazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-ethyl}-
benzoesäuremethylester,
- (66) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-
20 benzoesäuremethylester,
- (67) 3-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure-
methylester,
- 25 (68) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-benzoesäure,
- (69) 3-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
30 carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-benzoesäure,
- (70) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure,

- (71) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinylmethyl}-benzoesäure,
- 5 (72) 4-{2-[1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl]-ethyl}-benzoesäure,
- (73) 4-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-benzoesäure,
- 10 (74) 3-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure,
- (75) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäure,
- 15 (76) 3-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-benzoesäure,
- (77) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure,
- 20 (78) 4-{2-[1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl]-ethyl}-benzoesäure,
- 25 (79) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-3-(trifluormethyl)-benzoesäure,
- 30 (80) 3-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-benzoesäure,
- (81) 4-{1-[3-(1-Naphthyl)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-alanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinesigsäureethyl-

ester,

- 5
- (82) 4-{1-[3-(1-Naphthyl)-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-*D*-alanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- (83) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-*D*-tyrosyl]-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäuremethylester,
- 10 (84) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-*D*-tyrosyl]-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäuremethylester,
- (85) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-*D*-tyrosyl]-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäure,
- 15 (86) 2-{4-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-*D*-tyrosyl]-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäure,
- (87) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-*D*-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäuremethylester,
- 20
- (88) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-*D*-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäuremethylester,
- 25
- (89) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-*D*-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-4-thiazolcarbonsäure,
- (90) 2-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-*D*-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-5-thiazolcarbonsäure,
- 30
- (91) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-*D*-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure,

- (92) 4-{4-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-1-piperazinyl}-1-piperidinessigsäure,
- 5 (93) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-1,1-dimethylethylester,
- 10 (94) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure-1,1-dimethylethylester,
- 15 (95) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,
- (96) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäureethylester,
- 20 (97) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- (98) 4-{1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- 25 (99) (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,
- 30 (100) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-fluorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(101) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxopyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(1-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

5

(102) (*R,S*)-4-{1-[2-[[3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

10 (103) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3,4,5-trimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

15 (104) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3-Brom-4,5-dimethylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

20 (105) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(106) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

25

(107) (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

30 (108) (*R,S*)-4-{1-[2-[[2,4-Bis-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-piperazinessigsäure,

(109) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-

oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazin-essigsäure,

5 (110) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,4,5-tribromphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazin-essigsäure,

(111) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure,

10 (112) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-Dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure,

15 (113) (*R,S*)-4-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazin-essigsäure,

(114) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(2-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure,

20 (115) (*R,S*)-4-{1-[2-[(2,3-Dihydrobenzo[b]fur-5-yl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazin-essigsäure,

25 (116) (*R,S*)-4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure,

30 (117) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure,

(118) (*R,S*)-4-{1-[2-[(2,3-Dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure,

(119) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure-ethylester,

5

(120) (*R,S*)-4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-piperazinessigsäure,

(121) (*R,S*)-4-{4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-1-piperaziny]-1-piperidinessigsäure,

10

(122) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidiny}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

15

(123) 1-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidiny}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

20

(124) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidiny}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

25

(125) 1-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidiny}-(*R*)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,

30

(126) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidiny}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(127) 1-{1-[3-Chlor-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidiny}-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

- (128) 4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,
- 5
- (129) 4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbon-
säureethylester,
- 10
- (130) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbon-
säureethylester,
- 15
- (131) 4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-
2-piperazincarbonsäureethylester,
- 20
- (132) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-
2-piperazincarbonsäureethylester,
- 25
- (133) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbon-
säureethylester,
- 30
- (134) 4-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbon-
säure,
- (135) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbon-
säure,
- (136) 4-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-

1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidiny)-3-piperazincarbon-
säure,

5 (137) 4-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-methyl-2-pipera-
zincarbonsäure,

10 (138) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidiny)-
3-piperazincarbonsäureethylester,

15 (139) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidiny)-
2-piperazincarbonsäure,

(140) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidiny)-
2-piperazincarbonsäureethylester,

20 (141) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidiny)-
3-piperazincarbonsäureethylester,

25 (142) 4-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-methyl-
2-piperazincarbonsäureethylester,

30 (143) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidiny)-
2-piperazincarbonsäure,

(144) 4-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-methyl-
2-piperazincarbonsäure,

- (145) 4-[2-[(4-Amino-3,5-dibromophenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäure,
- 5
- (146) 4-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäure,
- 10
- (147) 4-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2-piperazincarbonsäureethylester,
- (148) 4-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-3-piperazincarbonsäureethylester,
- 15
- (149) 4-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäure,
- 20
- (150) 4-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,
- 25
- (151) 1-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,
- 30
- (152) 1-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-2-piperazincarbonsäureethylester,
- (153) 1-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-di-

methyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-4-methyl-
2-piperazincarbonsäureethylester,

5 (154) 1-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-4-methyl-
2-piperazincarbonsäureethylester,

10 (155) 1-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-4-methyl-
2-piperazincarbonsäureethylester,

15 (156) 1-{1-[2-[(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-4-methyl-
2-piperazincarbonsäure,

(157) 1-{1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,5-di-
methyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-4-methyl-
2-piperazincarbonsäure,

20 (158) 1-{1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-4-methyl-
2-piperazincarbonsäure,

25 (159) 1-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-4-methyl-
2-piperazincarbonsäure,

30 (160) 1-{1-[2-[(3,4-Dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-
3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-4-methyl-2-piperazin-
carbonsäure,

(161) 4-{1-[3,4-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-
carbonyl]-phenylalanyl]-4-piperidiny]-1-methyl-2-piperazincarbonsäure-
ethylester,

(162) 4-{1-[2-[(4-Brom-3,5-dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny]-1-methyl-
2-piperazincarbonsäure,

5

(163) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-
carbonyl]-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidiny-4-essigsäuremethylester,

(164) 1'-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-
carbonyl]-phenylalanyl]-[1,4']bipiperidiny-4-essigsäure,

10

(165) 4-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-
carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidiny}-1-methyl-2-piperazin-
carbonsäureethylester,

15

(166) 1-{1-[3,5-Dibrom-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-
carbonyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-piperidiny}-4-methyl-2-piperazin-
carbonsäureethylester

20 und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

25 7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

30 8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten oder prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, zur Behandlung des nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus, von kardiovaskulären Erkrankungen, der Morphintoleranz, von Erkrankungen der Haut, entzündlichen Erkrankungen, allergischer Rhinitis, Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter

Gewebedurchblutung einhergehen, der akuten oder präventiven Behandlung von menopausalen Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen oder zur Behandlung von Schmerzzuständen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/000087

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/80 C07D243/02 C07D471/04 C07D285/36 C07D249/08
 C07D403/12 C07D417/12 C07D405/12 A61K31/505 A61K31/55
 A61K31/435 A61K31/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 98/11128 A (DR. KARL THOMAE GMBH (DE)) 19 March 1998 (1998-03-19) page 173, paragraph 2 - page 177 z.B. Beispiel 1, z.B. Lfd. Nr. 193, 205, 206, 81, 82, 85, 90, 354, 101, 104, 105, 199, 200, 435, 438, 439, 444, 445, 447, 449-452, 455, 457-465, 469-472 und viele weitere Einzelverbindungen. z.B. Beispiel 3, z.B. Lfd. Nr. 110, 112 und viele weitere Einzelverbindungen z.B. Beispiel 4, Lfd. Nr. 87, 96, 97 und viele weitere Einzelverbindungen z.B. Beispiel 8, Lfd. Nr. 123, 124, 322 und viele weitere Einzelverbindungen z.B. Beispiel 19, Lfd. Nr. 647, 648, 652 und viele weitere Einzelverbindungen examples I-XVIII claims</p> <p style="text-align: center;">----- -/-</p>	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 2004

Date of mailing of the international search report

24/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/000087

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 15 February 2001 (2001-02-15) the whole document -----	1-8
X	MALLEE J J ET AL: "Receptor Activity-modifying Protein 1 Determines the Species Selectivity of Non-peptide CGRP Receptor Antagonists" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 277, no. 16, 19 April 2002 (2002-04-19), pages 14294-14298, XP002271313 ISSN: 0021-9258 Seite 14295, Abbildung 1, Verbindungen 1 und 2 -----	1-8
P,X	WO 03/104236 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (US)) 18 December 2003 (2003-12-18) the whole document -----	1-8
P,X	WO 2004/000289 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 31 December 2003 (2003-12-31) the whole document -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/000087

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9811128	A	19-03-1998	DE 19636623 A1	12-03-1998
			DE 19720011 A1	19-11-1998
			AU 721035 B2	22-06-2000
			AU 4119697 A	02-04-1998
			BG 103250 A	31-05-2000
			BR 9712023 A	31-08-1999
			CA 2262818 A1	19-03-1998
			CN 1230196 A , B	29-09-1999
			CZ 9900823 A3	16-06-1999
			EA 4037 B1	25-12-2003
			EE 9900115 A	15-10-1999
			WO 9811128 A1	19-03-1998
			EP 0927192 A1	07-07-1999
			HR 970481 A1	31-08-1998
			ID 21045 A	08-04-1999
			JP 3483893 B2	06-01-2004
			JP 2000505100 T	25-04-2000
			JP 2003300959 A	21-10-2003
			NO 991130 A	05-05-1999
			NZ 334543 A	23-06-2000
			PL 331989 A1	16-08-1999
			SK 29799 A3	13-03-2000
			TR 9900537 T2	21-07-1999
			TW 477792 B	01-03-2002
			TW 498076 B	11-08-2002
			US 6344449 B1	05-02-2002
			US 2001036946 A1	01-11-2001
			ZA 9708083 A	17-12-1999
			HU 9904501 A2	28-04-2000
			KR 2000044040 A	15-07-2000
WO 0110425	A	15-02-2001	DE 19937304 A1	15-03-2001
			AU 6992800 A	05-03-2001
			BG 106391 A	30-09-2002
			BR 0013009 A	30-04-2002
			CA 2378428 A1	15-02-2001
			CN 1370069 T	18-09-2002
			CZ 20020497 A3	12-06-2002
			EE 200200061 A	15-04-2003
			WO 0110425 A2	15-02-2001
			EP 1207884 A2	29-05-2002
			HR 20020117 A2	31-10-2003
			HU 0202397 A2	28-10-2002
			JP 2003506403 T	18-02-2003
			NO 20020605 A	07-02-2002
			SK 1972002 A3	04-06-2002
			TR 200200359 T2	21-05-2002
			US 6521609 B1	18-02-2003
			ZA 200200997 A	21-08-2002
WO 03104236	A	18-12-2003	WO 03104236 A1	18-12-2003
			US 2004063735 A1	01-04-2004
WO 2004000289	A	31-12-2003	DE 10227294 A1	08-01-2004
			WO 2004000289 A2	31-12-2003
			US 2004076587 A1	22-04-2004

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/80 C07D243/02 C07D471/04 C07D285/36 C07D249/08
 C07D403/12 C07D417/12 C07D405/12 A61K31/505 A61K31/55
 A61K31/435 A61K31/54

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WO 98/11128 A (DR. KARL THOMAE GMBH (DE)) 19. März 1998 (1998-03-19) Seite 173, Absatz 2 - Seite 177 z.B. Beispiel 1, z.B. Lfd. Nr. 193, 205, 206, 81, 82, 85, 90, 354, 101, 104, 105, 199, 200, 435, 438, 439, 444, 445, 447, 449-452, 455, 457-465, 469-472 und viele weitere Einzelverbindungen. z.B. Beispiel 3, z.B. Lfd. Nr. 110, 112 und viele weitere Einzelverbindungen z.B. Beispiel 4, Lfd. Nr. 87, 96, 97 und viele weitere Einzelverbindungen z.B. Beispiel 8, Lfd. Nr. 123, 124, 322 und viele weitere Einzelverbindungen z.B. Beispiel 19, Lfd. Nr. 647, 648, 652 und viele weitere Einzelverbindungen Beispiele I-XVIII Ansprüche</p> <p style="text-align: center;">----- -/-</p>	1-8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Mai 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/05/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cortés, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 15. Februar 2001 (2001-02-15) das ganze Dokument -----	1-8
X	MALLEE J J ET AL: "Receptor Activity-modifying Protein 1 Determines the Species Selectivity of Non-peptide CGRP Receptor Antagonists" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, Bd. 277, Nr. 16, 19. April 2002 (2002-04-19), Seiten 14294-14298, XP002271313 ISSN: 0021-9258 Seite 14295, Abbildung 1, Verbindungen 1 und 2 -----	1-8
P,X	WO 03/104236 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (US)) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) das ganze Dokument -----	1-8
P,X	WO 2004/000289 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 31. Dezember 2003 (2003-12-31) das ganze Dokument -----	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000087

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9811128	A	19-03-1998	DE 19636623 A1 12-03-1998
			DE 19720011 A1 19-11-1998
			AU 721035 B2 22-06-2000
			AU 4119697 A 02-04-1998
			BG 103250 A 31-05-2000
			BR 9712023 A 31-08-1999
			CA 2262818 A1 19-03-1998
			CN 1230196 A ,B 29-09-1999
			CZ 9900823 A3 16-06-1999
			EA 4037 B1 25-12-2003
			EE 9900115 A 15-10-1999
			WO 9811128 A1 19-03-1998
			EP 0927192 A1 07-07-1999
			HR 970481 A1 31-08-1998
			ID 21045 A 08-04-1999
			JP 3483893 B2 06-01-2004
			JP 2000505100 T 25-04-2000
			JP 2003300959 A 21-10-2003
			NO 991130 A 05-05-1999
			NZ 334543 A 23-06-2000
			PL 331989 A1 16-08-1999
			SK 29799 A3 13-03-2000
			TR 9900537 T2 21-07-1999
			TW 477792 B 01-03-2002
			TW 498076 B 11-08-2002
			US 6344449 B1 05-02-2002
			US 2001036946 A1 01-11-2001
			ZA 9708083 A 17-12-1999
			HU 9904501 A2 28-04-2000
			KR 2000044040 A 15-07-2000
WO 0110425	A	15-02-2001	DE 19937304 A1 15-03-2001
			AU 6992800 A 05-03-2001
			BG 106391 A 30-09-2002
			BR 0013009 A 30-04-2002
			CA 2378428 A1 15-02-2001
			CN 1370069 T 18-09-2002
			CZ 20020497 A3 12-06-2002
			EE 200200061 A 15-04-2003
			WO 0110425 A2 15-02-2001
			EP 1207884 A2 29-05-2002
			HR 20020117 A2 31-10-2003
			HU 0202397 A2 28-10-2002
			JP 2003506403 T 18-02-2003
			NO 20020605 A 07-02-2002
			SK 1972002 A3 04-06-2002
			TR 200200359 T2 21-05-2002
			US 6521609 B1 18-02-2003
			ZA 200200997 A 21-08-2002
WO 03104236	A	18-12-2003	WO 03104236 A1 18-12-2003
			US 2004063735 A1 01-04-2004
WO 2004000289	A	31-12-2003	DE 10227294 A1 08-01-2004
			WO 2004000289 A2 31-12-2003
			US 2004076587 A1 22-04-2004